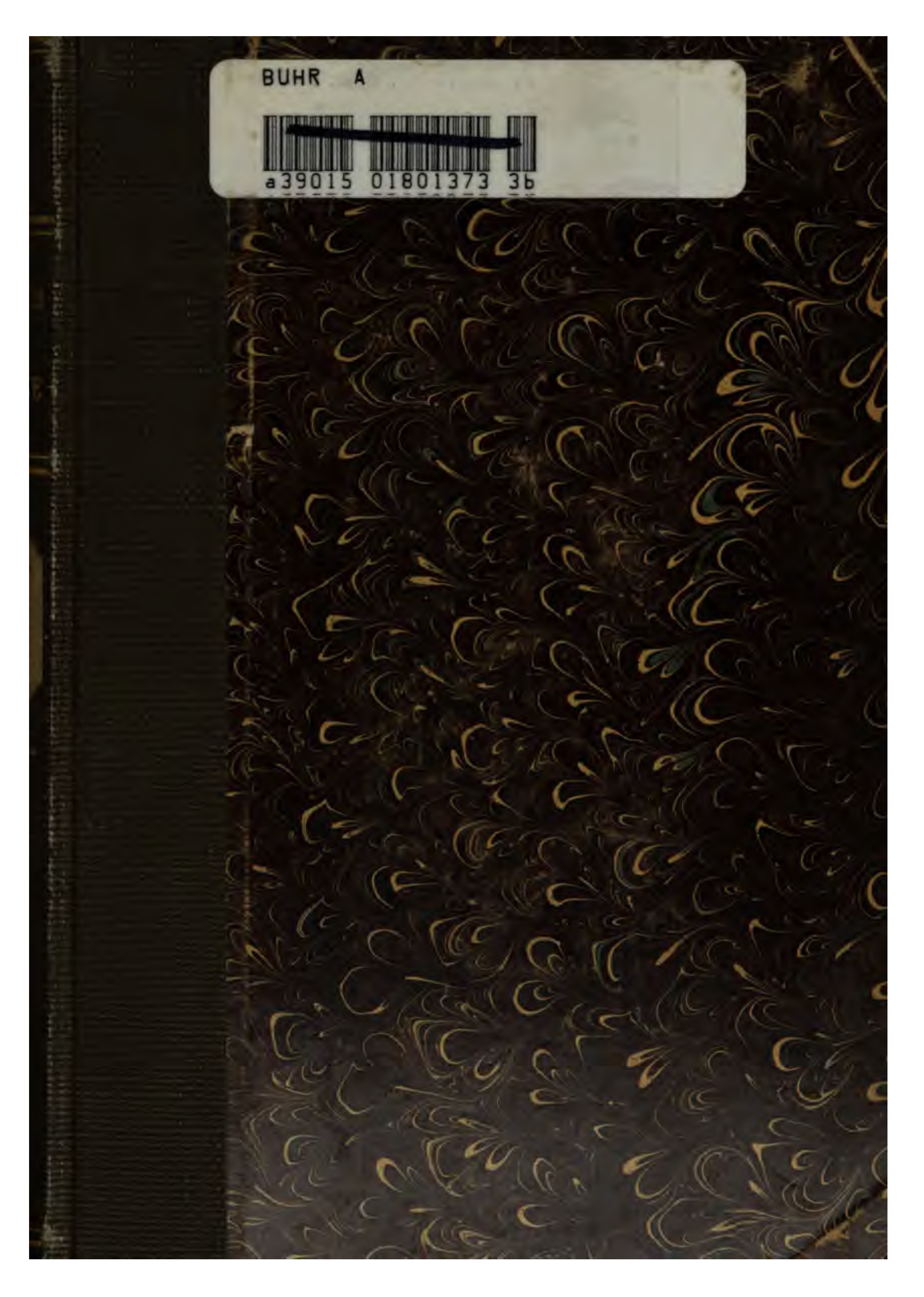
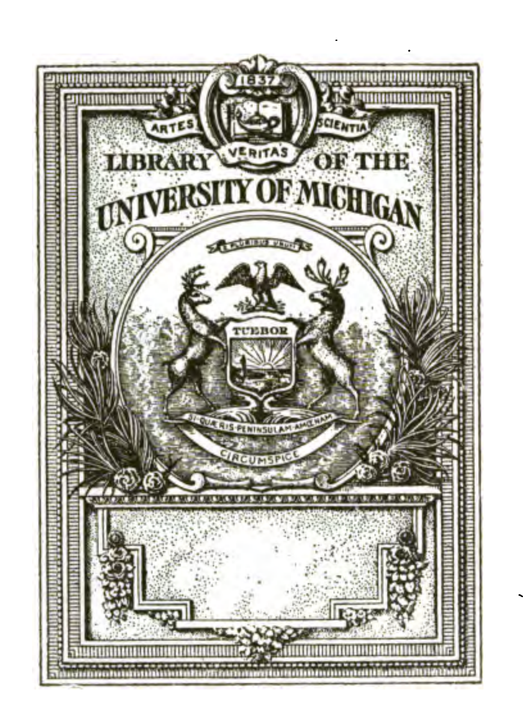
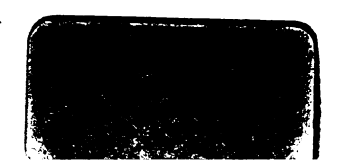
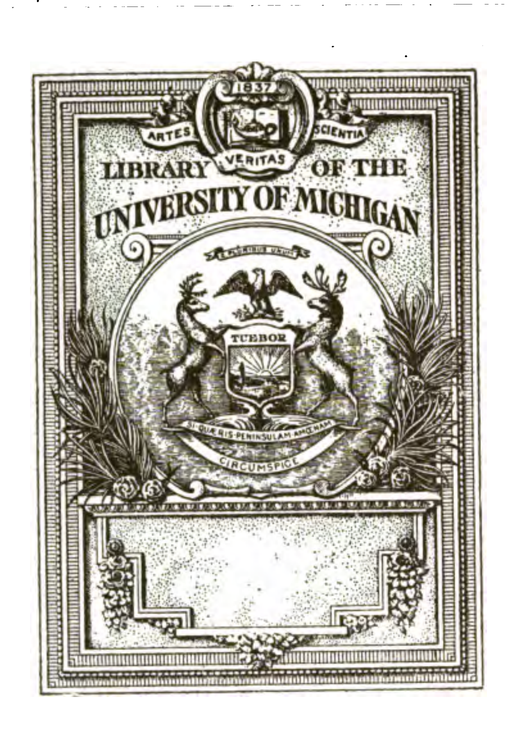




BUHR A
a39015 01801373 3b


1837
ARTES
SCIENTIA
VERITAS
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUÆRIS PENINSULAM AMŒNAM
CIRCUMSPICE




1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE

MONOGRAPHIEN AUS DEM GESAMTGEBIET DER PHYSIOLOGIE DER PFLANZEN UND DER TIERE

HERAUSGEGEBEN VON

F. CZAPEK-PRAG, M. GILDEMEISTER-BERLIN, E. GODLEWSKI JUN.-KRAKAU, C. NEUBERG-BERLIN, J. PARNAS-WARSCHAU

REDIGIERT VON F. CZAPEK UND J. PARNAS

ZWEITER BAND:

DIE NARKOSE

VON

HANS WINTERSTEIN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919

DIE NARKOSE

IN IHRER BEDEUTUNG FÜR DIE ALLGEMEINE PHYSIOLOGIE

VON

HANS WINTERSTEIN
PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE UND DIREKTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

MIT 7 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919

Vorwort.

Als vor fast fünf Jahren die Herausgeber dieser Sammlung mit der freundlichen Aufforderung an mich herantraten, eine Monographie über Narkose zu schreiben, habe ich mich nicht ohne schwere Bedenken und erst nach langem Zögern entschlossen, an die gestellte Aufgabe heranzugehen. Scheint doch noch alles im Fluß und wichtige, grundlegende Fragen harren noch der Beantwortung. Allein gerade dieser Umstand machte mir für eigene Arbeiten eine kritische Sichtung des vorliegenden Materials wünschenswert und ließ mich hoffen, daß sie auch anderen von Nutzen sein werde.

Ich ging aus von dem Standpunkt, von dem aus vor langen Jahren schon Cl. Bernard, der Meister allgemein-physiologischer Forschung, das Studium der Narkotika durchführte: Die Narkotika sind Gifte, deren eigenartige Wirkung alle Formen der lebenden Systeme und alle Funktionsäußerungen derselben umfaßt, „so daß man sie als natürliche Reagentien auf alle lebendige Substanz betrachten kann", als „physiologische Zergliederungsinstrumente", wie sich in gleicher Feinheit und allgemeiner Anwendbarkeit nicht leicht andere finden lassen. So wird das Studium der Narkose ein wichtiges Hilfsmittel allgemein-physiologischer Forschung. Lediglich von diesem Gesichtspunkte aus und ohne alle Berücksichtigung praktisch-medizinischer Interessen ist die folgende Monographie abgefaßt.

Sie war vor zwei Jahren im wesentlichen bereits abgeschlossen; der Krieg hat ihr Erscheinen verhindert. Nun fällt es in eine Zeit, in der die Sorge um das Schicksal unseres Vaterlandes fast mehr noch als während des Krieges das Interesse für die Wissenschaft hinter jenem für politische Fragen zurücktreten läßt. Möge es bei allen jenen freundliche Aufnahme finden, die in den Stürmen des Lebens den Frieden der Wissenschaft nicht gänzlich missen wollen!

Rostock, im Januar 1919.

Hans Winterstein.

Inhaltsverzeichnis.

Erster Teil.

Die Wirkungen der Narkotika.

Zweiter Teil.

Theorien über den Mechanismus der Narkose.

Erster Teil.

Die Wirkungen der Narkotika.

A. Begriffsanalytische Vorbemerkungen.

Es ist das unvergängliche Verdienst Ernst Machs, mit nie zuvor gekannter Schärfe die psychologischen Grundlagen der Forschung selbst zum Gegenstand der Forschung gemacht und ihre Bedeutung für die Entwicklung der Wissenschaft dargelegt zu haben. Vielleicht für keine andere Disziplin ist ein solches Studium von größerer Wichtigkeit als für die Physiologie. Denn keine andere Naturwissenschaft ist wie sie genötigt, mit Begriffen und Ausdrücken zu operieren, die, mit ihren Wurzeln meist auf Beobachtungen der vorwissenschaftlichen Zeit zurückgreifend, wegen der außerordentlichen Kompliziertheit der zu charakterisierenden Erscheinungen einer näheren Analyse nur schwer zugänglich und infolgedessen oft vieldeutig und verschwommen sind; die Alltäglichkeit des Gebrauchs täuscht über diese Unklarheiten hinweg und macht sie so zu einer um so gefährlicheren Quelle von Scheinproblemen und Scheinerklärungen. Dies mag den Versuch rechtfertigen, einige dieser zum täglichen Hausgebrauch des Physiologen gehörender Ausdrücke, die uns im folgenden immer wieder begegnen werden, vor ihrer Anwendung zunächst schärfer zu präzisieren.

1. „Ursache“ und „Wirkung“.

Auf Hume aufbauend hat Mach (406, 409, S. 66, 410, S. 432, 411, S. 270) dargelegt, daß die Feststellung eines „kausalen“ Zusammenhanges in Wirklichkeit nicht mehr aussagt, als die Beschreibung der regelmäßigen Verknüpfung zweier Erscheinungen, und daß man ebensogut oder besser zum Ziele gelangt, wenn man

den seiner Wurzel nach metaphysischen und deshalb die Ökonomie des Denkens störenden Ursachenbegriff durch den mathematischen Funktionsbegriff ersetzt. Eine Fülle nutzloser Auseinandersetzungen und Streitigkeiten über die „wahre" Ursache einer Erscheinung wären vermieden worden, wenn Machs Gedanken in den biologischen Wissenschaften weitere Verbreitung gefunden hätten als dies bisher der Fall war.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist es gewiß zu begrüßen, daß in neuerer Zeit Verworn (632, 633, S. 16) sich bemüht hat, dieser von ihm als „Konditionismus" bezeichneten Anschauungsweise in der Physiologie zu größerer Geltung zu verhelfen. Auch mag es im Interesse der Popularisierung dieser Auffassung von Vorteil sein, den scharfen und eindeutigen mathematischen Funktionsbegriff durch das der Alltagssprache entlehnte Wort „Bedingung" zu ersetzen, die Klarheit aber muß notwendigerweise darunter leiden. Nichts demonstriert dies besser als der von Verworn mit großem Nachdruck hervorgehobene „Satz von der effektiven Äquivalenz der Bedingungen", der vom Standpunkt der Erkenntnistheorie eine Selbstverständlichkeit, vom Standpunkt der praktischen Forschung aber ein Unding darstellt. Niemand wird ernstlich daran zweifeln, daß alle eine Erscheinung „bedingenden" Faktoren in gleicher Weise gegeben sein müssen, damit eine Erscheinung gerade so und nicht anders abläuft, und daß alle Bedingungen in diesem Sinne gleichwertig sind; wollte man aber diese logische Selbstverständlichkeit — die Schlußfolgerung ist ja schon in der Voraussetzung enthalten — auf die praktische Forschung übertragen und in jedem Falle eine gleichwertige Berücksichtigung aller „Bedingungen" für das Zustandekommen einer Erscheinung fordern, so wäre man vor die Unmöglichkeit gestellt, auch nur die einfachste Gesetzmäßigkeit abzuleiten. „Wollten wir der Natur die Eigenschaft zuschreiben, unter gleichen Umständen gleiche Erfolge hervorzubringen, so wüßten wir diese gleichen Umstände nicht zu finden. Die Natur ist nur einmal da. Nur unser schematisches Nachbilden erzeugt gleiche Fälle" (Mach, 408, S. 216, 407, S. 459). Für dieses schematische Nachbilden aber, in welchem das ganze Wesen der Forschung liegt, sind die einzelnen eine Erscheinung bedingenden Faktoren nun durchaus nicht mehr gleichwertig; wir sind vielmehr genötigt, von Fall zu Fall einzelne oder auch nur eine als die maßgebende hervorzuheben. Diese ganze Verwirrung schwindet sogleich, wenn man an Stelle des unklaren

Ausdrucks „Bedingung" auf den mathematischen Funktionsbegriff zurückgreift.

Eine jede Erscheinung ist die Funktion einer unendlichen Zahl von Variablen. Wollten wir alle gleichzeitig berücksichtigen, so wäre jede Forschung aussichtslos. Um zur Aufstellung irgendwelcher Gleichungen gelangen zu können, müssen wir durch geeignete Versuchsanordnung und Abstraktion eine möglichst große Zahl von Variablen konstant setzen und auf diese Weise für die Untersuchung eliminieren. So gelingt es schließlich in vielen Fällen unter Konstantsetzung des ganzen übrigen Erscheinungskomplexes eine einzige Variable übrig zu behalten. Die Veränderungen der untersuchten Erscheinung, die eine jede Änderung dieser Variablen nach sich zieht, sind dann besonders klar zu erfassen und treten mit einer Prägnanz hervor, die leicht zu dem Irrtum verführt, als handle es sich um eine Abhängigkeit ganz besonderer Art, bei welcher die Änderung der Variablen als „Ursache" und die Änderung der untersuchten Erscheinung als „Wirkung" imponiert. Hat man sich aber einmal die prinzipielle Gleichartigkeit dieses „kausalen" Verhältnisses mit allen übrigen Funktionalbeziehungen klar gemacht, dann verschwindet auch alles Mystische, das sonst den Begriffen Ursache und Wirkung innewohnt, und es bleibt nichts übrig als ein Ausdruck, der in bequemer Weise einen Spezialfall charakterisiert und dann wohl auch unbedenklich verwendet werden kann [1]) (ausführlichere Darlegung bei Winterstein, 687).

Unter den durch die Narkotika „verursachten Wirkungen" soll also nichts anderes verstanden sein als die Gesamtheit aller jener Veränderungen, die wir bei im übrigen als konstant betrachteten „Lebensbedingungen" unter dem Einfluß narkotischer Gifte auftreten sehen.

2. „Lebendige Substanz" und „Erregbarkeit".

Unsere erste Aufgabe wird darin bestehen, den Einfluß zu untersuchen, den die Narkotika auf die „Erregbarkeit" der

[1]) Verworn (633, S. 25) hebt hervor, daß er in der 5. Auflage seiner „Allgemeinen Physiologie" den Begriff „Ursache" nicht ein einziges Mal verwendet habe. Aber die Ausdrücke „wirken" und „Wirkungen" hat er nicht vermieden. Und doch ist es offenbar im Grunde ganz dasselbe, ob man irgendwelche Erscheinungen als die „Wirkungen" von Reizen, oder diese Reize als die „Ursache" der Erscheinungen bezeichnet. Nicht auf den Ausdruck kommt es an, sondern darauf, daß man sich Klarheit über das verschafft hat, was er ausdrücken soll.

„lebendigen Substanz" ausüben. Beide Ausdrücke bedürfen trotz oder vielleicht gerade wegen der Alltäglichkeit mit der sie in der allgemeinen Physiologie Verwendung finden, einer genaueren Analyse. Der Ausdruck „lebendige Substanz" scheint an sich eine „Contradictio in adiecto" zu sein, da wir doch mit „lebendig" die Gesamtheit der an den Lebewesen zu beobachtenden Veränderungen bezeichnen, während „Substanz" die durch Abstraktion gewonnene Vorstellung von etwas den Erscheinungen zugrunde liegendem Unveränderlichem und Beständigem ist. Der Ausdruck „lebendige Substanz" kann daher nur dann einen Sinn erhalten, wenn wir entweder unter „Substanz" hier nicht einen einheitlichen Stoff, sondern einfach das ganze System verstehen, in welchem sich die Veränderungen abspielen, oder aber wenn wir mit „lebendig" nicht die Gesamtheit dieser Veränderungen selbst, sondern eine besondere Eigentümlichkeit oder Struktur kennzeichnen wollen, die den Ablauf dieser Veränderungen, das „Leben", ermöglicht.

In diesem letzteren Sinne hat zuerst Pflüger (490) von einem „lebendigen Eiweiß" gesprochen, das von dem toten des Chemikers sich eben dadurch unterscheiden würde, daß die an diesem nicht wahrnehmbaren Lebenserscheinungen an ihm sich abspielen sollten, und zahlreiche spätere Autoren haben diese Vorstellung unter anderem Ausdrucke übernommen („Biogen" von Verworn, „Bioproteid" von Jensen usw.). Keiner von ihnen scheint sich klar gemacht zu haben, daß eine solche Auffassung im Grunde nicht viel anderes bedeutet als eine Rückkehr zum Vitalismus in einer neuen Form. Die älteren Autoren haben mit den ihnen bekannten Kräften der leblosen Natur die Lebenserscheinungen nicht zu erklären vermocht und haben aus diesem Grunde eine besondere „Lebenskraft" angenommen, die nun schon ihrer Definition nach alles leisten konnte, was die Kräfte der Physik und Chemie nicht zu bewirken imstande waren. Und so naheliegend der Gedanke erscheint, daß eine solche Annahme in Wahrheit unsere Kenntnis in keiner Weise vertieft und die wahre Aufgabe der Forschung, nämlich die gedankliche Nachbildung des Geschehens, in keiner Weise fördert, so haben doch Generationen von Forschern damit ihre Befriedigung gefunden und tun es vielfach auch heute wieder. Ganz analog aber verhält es sich mit der „lebendigen Substanz" der modernen Autoren: Auch diese können mit den ihnen bekannten Kräften und Stoffen die Lebens-

erscheinungen nicht gedanklich rekonstruieren; sie halten zwar die Kräfte der leblosen Natur für ausreichend hierzu, erfinden aber statt einer besonderen Lebenskraft in einer Art von materialisiertem Vitalismus nun einen besonderen Lebensstoff, an welchem Substrat vermöge seiner eigenartigen Beschaffenheit die üblichen Kräfte der Physik und Chemie das bewirken sollen, was sie an den „toten" Stoffen des Chemikers nicht zu bewirken vermögen.

Man wende nicht etwa ein, daß die „labilen Komplexe", die als „Träger" der Lebenserscheinungen fungieren sollen, „im Prinzip" etwa den Explosivstoffen der Chemie ähnlich seien. Das ist ein bloßes Gleichnis, das zur besseren Veranschaulichung dienen soll, etwa so, wie wenn man den Organismus in gewisser Hinsicht mit einer Dampfmaschine oder einem Explosionsmotor vergleicht. Die Chemie kennt eben keine höchst labilen „Riesenmoleküle", die sich ständig von selbst zersetzen und gleichzeitig „sich fortwährend regenerieren und auch durch Polymerisierung wachsen" (Pflüger, 490, S. 343), und da diese Moleküle eben infolge ihrer ungeheuren Labilität sogleich zerfallen, sowie man sie anfaßt, bestünde auch keinerlei Möglichkeit sie jemals kennen zu lernen. Auch die Lebenskraft haben die älteren Autoren sicher für etwas „im Prinzip" der Elektrizität oder dem Magnetismus Gleichartiges gehalten. Die große Befriedigung, die, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, vor allem dem Anfänger die Annahme solcher besonderer „Träger des Lebens" gewährt, in deren „fortwährendem Zerfall und Wiederaufbau der Vorgang des Lebens besteht" (Verworn, 629, S. 519) und mit denen sich alle Erscheinungen so vortrefflich erklären lassen, beruht genau so wie bei der Lebenskraft auf einer Selbsttäuschung, die darüber hinwegsehen läßt, daß die erklärende Kraft dieser Begriffe in Wahrheit auf einer „petitio principii" beruht; denn das zu Erklärende ist bereits in der Definition des zur Erklärung erfundenen Begriffes enthalten, dem man dann selbstverständlich das, was man eben hineingelegt hat, auch wieder zu entnehmen vermag [1]). Gewiß ist die Existenz eines

[1]) Eine gute Illustration zu dem Gesagten liefert Jensen (300, S. 400): Er wendet sich gegen die kategorische Ablehnung derartiger Lebensmoleküle durch Höber (276, S. 663), der „das Postulat eines »labilen Komplexes« leugnen" und „das große Problem der »Reizbarkeit« durch den Hinweis auf Enzyme erledigen" will. „Dann müßte", schreibt Jensen, „doch wenigstens irgendein Weg angegeben werden, wie man sich mit Hilfe von Enzymen die Reizbarkeit in allen ihren Äußerungsweisen verständlich machen könnte". Als ob es eine „Erklärung" wäre, wenn man die zu erklärende „Reizbarkeit

derartigen Stoffes eine theoretische Denkbarkeit [1]); seine Annahme aber würde genau so wie die einer besonderen Lebenskraft in Wirklichkeit nicht eine Erklärung, sondern den endgültigen Verzicht auf jede Erklärung bedeuten, zu dem wir jetzt im Zeitalter der physikalischen Chemie und der Enzymforschung vorerst weniger denn je genötigt sind (ausführlichere Darlegung bei Winterstein, 687).

Unter Ablehnung aller derartigen Vorstellungen also wollen wir unter „lebendiger Substanz" lediglich das ganze, nicht näher analysierte System bezeichnen, an welchem die Lebenserscheinungen sich abspielen, um einen allgemeinen Ausdruck zu haben, der uns von den besonderen morphologischen Erscheinungsformen dieses Systems, wie Zellen, Geweben usw. unabhängig macht.

Was bedeutet nun die „Erregbarkeit" dieser lebendigen Substanz? Liest man Darstellungen der allgemeinen Physiologie aus älterer und neuerer Zeit, so könnte man leicht zu der Auffassung kommen, daß die „Entdeckung" der „Irritabilität", der Reizbarkeit oder Erregbarkeit der lebendigen Substanz eine große wissenschaftliche Tat gewesen sei, die uns einen tiefen Einblick in das Wesen der Lebensvorgänge verschafft habe. Die nähere Betrachtung lehrt, daß das in keiner Weise der Fall ist. Denn alle Definitionen dieses Begriffes sagen im Grunde nichts anderes

---

in allen ihren Äußerungsweisen" von vornherein als eine Eigenschaft eines ad hoc erfundenen labilen Komplexes ansieht!

[1]) Es sei aber bemerkt, daß auch energetische Erwägungen der Annahme derartiger „labiler Explosivstoffe" auf das Strikteste widersprechen. Das Bestehen solcher Verbindungen würde ein Freiwerden ungewöhnlich großer Energiemengen bei ihrem Zerfall zur Folge haben müssen. Dann aber müßte ein Organismus, der im Hungerzustande von seiner eigenen Körpersubstanz lebt, mit einem viel geringeren Umsatz sein Auskommen finden, bzw. für gleiche Mengen von Zersetzungsprodukten unvergleichlich größere Energiemengen in Freiheit setzen, während wir doch wissen, daß die kalorische Isodynamie der Körperstoffe auch für den Hungerzustand gilt. — Daß auch bei rascher Abtötung lebender Zellen, also unter Bedingungen, die einen „plötzlichen Zerfall" aller „Biogenmoleküle" zur Folge haben müßten, keine nennenswerten Energiemengen frei werden, ist von Meyerhof (435), unter Hinweis auf die theoretische Bedeutung dieser Tatsache, direkt experimentell festgestellt worden. Ebenso haben Hirschberg und Winterstein (272) beim Absterben des Zentralnervensystems keine Steigerung, sondern eine Abnahme des Zerfalls stickstoffhaltiger Substanzen beobachtet.

aus, als die Tatsache, daß die lebendige Substanz unter dem Einfluß geeigneter Veränderungen der Umgebung gleichfalls Veränderungen erfährt. Da infolge der außerordentlichen Mannigfaltigkeit der etwa wirksamen Umgebungsveränderungen („Reize“) und der durch sie bedingten Veränderungen („Reaktionen“) der lebendigen Substanz eine schärfere Präzisierung in der Tat nicht möglich ist, die Definition in dieser Allgemeinheit aber offenbar nicht bloß für die lebendige Substanz, sondern für alle Dinge überhaupt Gültigkeit besitzt, so ergibt sich, daß der Begriff der Erregbarkeit an sich uns weder über eine „fundamentale Eigenschaft“ der lebendigen Substanz belehrt, noch überhaupt unsere Kenntnis der Lebensvorgänge in irgendwelcher Weise bereichert. Seine Bedeutung liegt vielmehr auf ganz anderem Gebiete.

Die Erfahrung lehrt uns nämlich, daß die lebendigen Systeme unter verschiedenen Umständen auf die gleichen Umgebungsänderungen mit verschiedenen, und zwar meist einfach quantitativ verschiedenen Veränderungen reagieren, und indem wir diese als „Maß der Erregbarkeit“ verwenden, werden wir durch diesen Begriff in die Lage versetzt, Aussagen zum Teil quantitativer Natur über den Ablauf der Lebenserscheinungen zu machen, ohne auf die besondere Art derselben, „das Spezifische“ der betreffenden Reaktion Rücksicht nehmen zu müssen. So können wir feststellen, daß bestimmte Einflüsse die Erregbarkeit eines lebenden Gebildes steigern oder herabsetzen, sie zeitweise oder dauernd aufheben, und sind der Mühe überhoben, jedesmal im einzelnen anzugeben, in was für Reaktionsänderungen dieses Verhalten sich äußert. In der Gewinnung eines relativen Maßes also, nicht in der Feststellung einer absoluten Eigenschaft liegt der denkökonomische Wert des Erregbarkeitsbegriffes. Unter Erregbarkeit der lebendigen Substanz verstehen wir mithin die relative Größe der Reaktionen auf bestimmte Reize.

Aus dieser Definition aber entspringt eine Schwierigkeit, die sich gleichfalls bisher die Wenigsten klar gemacht zu haben scheinen, und die uns gleich im folgenden bei Untersuchung der Wirkung der Narkotika begegnen wird. Da jeder wirksame Reiz gleichzeitig verschiedenartige Veränderungen in der lebendigen Substanz hervorzurufen pflegt, so haben wir die Möglichkeit, verschiedene Reaktionen als Maß der Erregbarkeit zu verwenden. Es ist nun denkbar und, wie wir sehen werden, anscheinend tatsächlich mög-

lich, daß die Größe dieser verschiedenen gleichzeitig sich abspielenden Reaktionen sich in ungleichem Maße, ja sogar in entgegengesetztem Sinne verändert. Dann werden wir, wenn wir die eine Reaktion als Kriterium der Erregbarkeit verwenden, diese gesteigert, bei Zugrundelegung einer anderen Reaktion sie herabgesetzt finden können. Dieser Widerstreit hat Fröhlich (192, 194, 195) zur Einführung des Begriffes der „scheinbaren Erregbarkeitssteigerung" geführt, ohne daß er aber die logischen Grundlagen dieses Begriffes (dem sicher auch eine scheinbare Erregbarkeitsverminderung oder sogar -aufhebung an die Seite gestellt werden könnte) klargelegt hätte. So hat Fröhlich z. B., wie wir noch erörtern werden, die unter bestimmten Umständen zu beobachtende Erhöhung der Muskelzuckung bei gleicher Reizstärke als eine scheinbare Erregbarkeitssteigerung bezeichnet, weil er wahrscheinlich machen konnte, daß sie nicht mit einer Steigerung, sondern mit einer Verlangsamung der der Muskelkontraktion zugrunde liegenden chemischen Vorgänge einhergeht. Verwenden wir aber die Zuckungshöhe als Maß der Erregbarkeit, dann ist eben diese Steigerung eine wirkliche und keine scheinbare; erst wenn wir, was Fröhlich offenbar als selbstverständlich betrachtet, festsetzen, daß die chemische Reaktionsgeschwindigkeit als Maß der Erregbarkeit dienen soll, haben wir das Recht, die Erhöhung der Zuckungsgröße unter diesen Bedingungen als scheinbare Erregbarkeitssteigerung zu bezeichnen. Auch diese Unterscheidung ist also eine rein relative und kann völlig unhaltbar werden, wenn, was ja denkbar ist, auch die Geschwindigkeit der verschiedenen chemischen Reaktionen sich gleichzeitig in entgegengesetztem Sinne ändert. Unter diesen Umständen geht eben der denkökonomische Wert des Erregbarkeitsbegriffes verloren, und es wird zweckmäßiger direkt anzugeben, was für Veränderungen die einzelnen spezifischen Reaktionen der lebendigen Substanz aufweisen. Alle unsere Begriffe gelten nur für einen begrenzten Erfahrungsbereich, und ihre Anwendung darüber hinaus führt leicht zu Scheinproblemen, die man vermeiden wird, wenn man sich über die logischen Grundlagen dieser Begriffe Klarheit verschafft hat.

3. „Narkose" und „Narkotika".

Seit alten Zeiten ist die Möglichkeit bekannt, durch verschiedene mechanische oder chemische Eingriffe das Empfindungsvermögen des Organismus oder einzelner Teile vorübergehend

aufzuheben. Die chemischen Mittel, die eine solche Empfindungslosigkeit, „Anästhesie", hervorzurufen vermögen, wurden als Anästhetika bezeichnet. Eine historische Übersicht über die Anwendung solcher Stoffe in früheren Zeiten und ihre systematische Einführung in die praktische Medizin um die Mitte des vorigen Jahrhunderts haben Cl. Bernard (50) und Dastre (144) gegeben. Obgleich, wie wir sehen werden, fast gleichzeitig mit dem letzteren Ereignis bereits das theoretische Studium der Wirkungsweise der Anästhetika beginnt, haben doch erst die Forschungen Bernards (vgl. 51) in den 60er und 70er Jahren die „Anästhesie" durch chemische Mittel aus einem Spezialproblem der Medizin zu einem allgemeinen Problem der Lebensforschung von grundlegender Bedeutung gemacht, durch den Nachweis, daß die zur Aufhebung der Empfindung verwendeten Stoffe ihre Wirkung auf alle Formen der lebendigen Substanz entfalten, indem sie ihre wie immer gearteten Reaktionen auf äußere Einflüsse vermindern oder beseitigen, so daß die „Anästhesie" im engeren Sinne bloß eine Teilerscheinung der allgemeinen Wirkung auf die „Irritabilität des Protoplasmas" darstellt [1]). Dieser allgemeine, durch chemische Mittel vorübergehend erzeugte Zustand von Reaktionslosigkeit ist in der Folge als „Narkose" (von *ναρκάω*, ich erstarre, werde gelähmt) bezeichnet worden.

Nun hat schon Bernard beobachtet, daß diese allgemeine Wirkung anscheinend nicht allen zur Aufhebung der Sensibilität verwendeten Mitteln (wie z. B. dem Morphium) zukommt. Gestützt auf derartige Beobachtungen haben besonders französische Autoren (Dastre, 144, S. 158, Dubois, 158) eine Unterscheidung zwischen den allgemein wirkenden „Anästhetika" und den nur auf das Zentralnervensystem wirkenden „Hypnotika" oder „Narkotika" zu treffen gesucht, die in etwas anderer Form, nämlich als Sonderung der eigentlichen „Narkotika" von den „Schlafmitteln" auch bei uns vielfach noch üblich ist. Als eine dritte Gruppe würde sich zu diesen noch die der „Lokalanästhetika" gesellen, denen bloß eine lokale Wirkung auf die sensiblen Nervenenden zugeschrieben wurde. Geht man aber dieser Einteilung näher nach, dann findet man, wie Overton (484) mit Recht betont

[1]) Es ist daher ein schwer zu begreifender Mangel an allgemein-physiologischem Denken, wenn es heute noch Pharmakologen gibt (Bürgi, 112), die den Begriff der Narkose auf das Zentralnervensystem beschränkt wissen wollen und alles andere als „wissenschaftlichen Unfug" (!!) bezeichnen.

hat, daß das vorhandene Tatsachenmaterial teils zu gering ist, um sie zu rechtfertigen, teils eher gegen als für sie spricht. Für manche von den Autoren zu den Schlafmitteln gerechneten Stoffe (wie z. B. die Urethane) ist ihre allgemeine Wirksamkeit erwiesen worden, bei anderen, wie z. B. dem Sulfonal und ähnlichen, beruht die Unwirksamkeit aller Wahrscheinlichkeit nach einfach auf ihrer geringen Löslichkeit, die es nicht ermöglicht, die bei den minder empfindlichen Geweben oder Organismen zur Erzielung der Lähmung nötige Konzentration zu erreichen; und auch für die Lokalanästhetika (wie Cocain u. dgl.) ist in neuerer Zeit von Gros (227) dargetan worden, daß es sich um allgemeine Protoplasmagifte handelt, die nicht bloß auf die sensiblen, sondern auch auf die motorischen Nerven, auf die Muskeln, Flimmerepithelien, auf einzellige Organismen usw. lähmend wirken.

Betrachten wir die fast unübersehbare Schar von Stoffen, welche im weitesten Sinne des Wortes „narkotisch" zu wirken, d. h. eine vorübergehende Verminderung oder Aufhebung der Erregbarkeit herbeizuführen vermögen, die auf einer direkten Einwirkung derselben und nicht etwa erst sekundär auf irgendwelcher andersartigen Beeinflussung der Lebenserscheinungen (Ermüdung, Behinderung der Atmung, Störung des Kreislaufes usw.) beruht, so werden wir bei genauerer Untersuchung niemals (wenn es sich nicht etwa um ganz nahe verwandte Stoffe handelt) eine völlige Übereinstimmung des Vergiftungsbildes beobachten. Viele von ihnen aber zeigen sowohl in ihrer Gesamtwirkung wie in der Beeinflussung derselben durch verschiedene Faktoren eine so auffällige Ähnlichkeit, daß die Schlußfolgerung berechtigt erscheint, daß dieser gemeinsamen Wirkungsweise auch ein gemeinsamer, von der besonderen Struktur der einzelnen Substanzen unabhängiger Wirkungsmechanismus zugrunde liege, und daß die geringfügigen zu beobachtenden Differenzen, soweit sie nicht überhaupt bloß quantitativer Natur sind, auf Nebenwirkungen beruhen, die von der spezifischen Beschaffenheit der angewendeten Mittel herrühren. Allein von diesen „typischen" Narkotika, zu denen in erster Linie Chloroform, Äthyläther, die niederen einwertigen Alkohole und die Urethane gehören, führt eine fast lückenlose Reihe von Übergängen zu Giftstoffen, bei denen die „spezifischen" von Substanz zu Substanz verschiedenen Wirkungen immer mehr das Gesamtbild beherrschen und die „narkotischen" Wirkungen so sehr in den Hintergrund treten und an Deutlichkeiten einbüßen, daß die

Annahme eines gleichartigen Mechanismus für die letztere Wirkungskomponente immer unsicherer und willkürlicher erscheint, und die Zurechnung dieser Stoffe zu den „Narkotika“ theoretisch wie praktisch wertlos wird.

Aus diesem Grunde erscheint auch die von Overton (484) vorgeschlagene Einteilung der Narkotika in zwei Gruppen, die „indifferenten“ und die (in der Hauptsache Alkaloide umfassenden) „basischen“ (bzw. salzartigen) nur von problematischem Wert. Mag allenfalls die Zurechnung der letzteren zu einer gemeinsamen Gruppe insofern berechtigt erscheinen, als sie wegen ihrer besonderen chemischen Natur vielleicht in bestimmter Weise in den Zellmechanismus eingreifen, so wissen wir doch weder, ob die bei einem Teil der basischen Substanzen vorhandene narkotische Komponente nicht doch auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruht wie bei den „indifferenten“ Narkotika (mancherlei Erscheinungen sprechen deutlich zugunsten einer solchen Annahme), noch können wir andererseits auch nur mit einiger Sicherheit das Vorhandensein eines solchen gemeinsamen Wirkungsmechanismus für alle die Stoffe behaupten, die von Overton unter den letzteren aufgezählt werden, und zu denen Verbindungen gehören, deren Hauptwirkung auf ganz anderem Gebiete, ja, wie bei manchen krampferregenden Phenolen zum Teil sogar in entgegengesetzter Richtung liegt.

Da nun, wie schon erwähnt, alle, auch die „typischen“ Narkotika sich durch spezifische Nebenwirkungen voneinander unterscheiden, mithin überhaupt keine Stoffe existieren, deren Wirkung sich ausschließlich auf den als stets gleichartig angenommenen „narkotischen Wirkungsmechanismus“ beschränken würde, so ergibt sich daraus, daß eine scharfe Abgrenzung der Narkotika weder zur Zeit möglich, noch für die Zukunft zu erwarten ist, und daß höchstens der Begriff der narkotischen Lähmung, nicht aber der der Narkotika einer klaren Definition zugänglich sein kann.

Betrachten wir den durch narkotische Gifte hervorgerufenen typischen, d. h. möglichst wenig durch spezifische Nebenwirkungen komplizierten Erscheinungskomplex, so können wir die folgenden allgemeinen Merkmale feststellen: Oberhalb einer gewissen, von Fall zu Fall verschiedenen Grenzkonzentration (unterhalb deren eine Wirkung entweder vollständig fehlt, oder, wie wir gleich sehen werden, in entgegengesetzter Richtung sich äußert) tritt

eine Herabsetzung der Erregbarkeit oder des Reaktionsvermögens ein, die, soweit bisher bekannt, sich anscheinend ausnahmslos auf alle Formen der lebendigen Substanz und auf alle Lebensäußerungen derselben erstreckt, und deren Intensität sich innerhalb der Grenzen, die durch die minimal lähmend wirkende Dosis einerseits und die zur völligen Aufhebung der Erregbarkeit führende Dosis andererseits gezogen werden, nach beiden Richtungen hin in gleichem Sinne verändert, wie die Konzentration des Narkotikums im umgebenden Medium. Besonders diese innerhalb der angegebenen und oft ziemlich weit auseinander liegenden Grenzen zu beobachtende gleichsinnige Änderung der Giftwirkung mit der Giftkonzentration sowohl in aufsteigender wie in absteigender Richtung ist ein überaus charakteristisches Merkmal der narkotischen Lähmung. Damit dürften aber auch die allgemeinen Kennzeichen derselben erschöpft sein, so daß wir zu der folgenden Definition der Narkose gelangen: Die Narkose ist ein durch chemische Agenzien hervorgerufener Zustand allgemeiner Verminderung des Reaktionsvermögens der lebendigen Substanz, dessen Intensität innerhalb gewisser Grenzen sich im gleichen Sinne verändert wie die Konzentration der ihn bedingenden Agenzien. Die Stoffe, deren Hauptwirkung in der Herbeiführung dieses Zustandes besteht, bezeichnen wir als Narkotika.

B. Das Erregungsstadium der Narkose.

Obgleich gemäß der vorangegangenen Definition das wesentliche Charakteristikum der Narkotika in ihrer lähmenden oder erregbarkeitsvermindernden Wirkung gesucht werden muß, ist doch schon lange bekannt, daß vor Eintritt dieser Wirkung vielfach ein mehr oder minder lang anhaltendes Stadium gesteigerter Lebenstätigkeit, ein Erregungsstadium, zur Beobachtung kommt, dessen Natur Gegenstand zahlreicher Erörterungen gewesen ist.

1. Beobachtete Erregungserscheinungen.

Beobachtungen über solche Erregungserscheinungen, die, besonders bei allmählicher Steigerung der Giftkonzentration der Lähmung vorangehen, bei ganz schwachen Dosen aber auch die einzigen wahrnehmbaren Giftwirkungen darstellen können, erstrecken sich fast über alle Lebenserscheinungen, deren Beein-

flussung durch Narkotika überhaupt Gegenstand der Untersuchung gewesen ist.

Josing (306) beobachtete eine Beschleunigung der Protoplasmaströmung an Pflanzenzellen, Vouk (638) eine solche bei Plasmodien unter dem Einfluß von Äther, Hamburger (242) eine Beschleunigung, ja sogar Wiederbelebung schon gelähmter Phagocytose von Leukocyten bei schwachen Konzentrationen verschiedener Narkotika, desgleichen eine Beschleunigung der Keimung von Weizenkörnern (242, S. 177) und des Wachstums der Hefe bei Einwirkung von Chloroform in sehr geringer Konzentration (Versuche von Buytendyk, 242, S. 186). Eine Verstärkung des Keimungsprozesses von Kürbissamen bei Einwirkung von Alkohol, Äther oder Urethan ist auch von Mansfeld (und Farkas, 418), festgestellt worden. Die treibende Wirkung, die schwache Konzentrationen von Äther auf Pflanzen ausüben, ist sogar zu einem in der Gärtnerei vielfach verwendeten Verfahren ausgebildet worden (vgl. Johannsen, 305). Auf insektenfressende Pflanzen (Drosera rotundifolia) üben Äther und Chloroform in schwachen Dosen eine deutliche Reizwirkung aus; die Blätter werden in der beim Insektenfang zu beobachtenden Weise gekrümmt und es wird reichlich Sekret abgesondert (Heckel, 258).

An einzelligen Organismen (Paramaecium) beobachtete Nagai (463) eine Beschleunigung der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit unter dem Einfluß schwacher Konzentrationen von Alkohol, Äther und vor allem Kohlensäure. Sehr deutlich ist nach den Beobachtungen von Engelmann (169) der erregende Einfluß geringer Mengen von Äther- und Alkoholdämpfen auf die Bewegung der Flimmerzellen von Wirbeltieren und Wirbellosen, sowie auch auf die Bewegung von Spermatozoen. Flimmerzellen, deren Bewegung in indifferenten oder auch in hypertonischen Kochsalz- oder Zuckerlösungen, sowie in destilliertem Wasser abgeschwächt und stellenweise ganz erloschen war, konnten auf diese Weise wieder zu kräftigem Schlagen veranlaßt werden. Die Verstärkung der Flimmerbewegung zu Beginn der Narkose wurde mehrfach bestätigt, so von Nagai (462) für Dämpfe von Alkohol und Äther, von Albertoni (6) für Cocain, und in besonders auffälliger Weise von Breyer (93) für Lösungen einwertiger Alkohole; Äthylalkohol in einer Konzentration von $^1/_5$—$^1/_{10}$ normal zeigte überhaupt keine depressorische, sondern „wahrhaft konservierende Eigenschaften", vermöge deren in einer solchen Lösung

die Tätigkeit des Flimmerepithels durch 24 Stunden besser erhalten wurde als in indifferenter Kochsalzlösung.

Die erregende Wirkung der Narkotika auf das Nervensystem ist Gegenstand zahlreicher Beobachtungen gewesen. Ist es doch diese Wirkung, die das sogenannte Exzitationsstadium der Narkose des Menschen und der höheren Tiere bedingt. Aber die später noch zu erörternde komplizierte Natur dieser Erscheinung erschwert ihre genauere Analyse. Gerade die einfacheren Funktionen der Nervenzentren aber, das Verhalten der Reflexerregbarkeit, ist bisher in dieser Hinsicht nur wenig untersucht worden. Bethe (63, S. 358) beobachtete, daß die Reflexerregbarkeit von Medusen (Cotylorrhiza), deren spontane rhythmische Bewegungen durch Ausschneiden der Randkörper fast zum Stillstand gebracht waren, durch Zusatz von $^1/_2$ % Alkohol zum Seewasser sowohl für mechanische wie für elektrische Reize fast immer bedeutend gesteigert wurde, ja daß auch spontane rhythmische Kontraktionsreihen ausgelöst werden konnten, wie sie sonst nur an normalen Tieren beobachtet werden; diese Wirkung konnte nicht auf peripherer Reizung beruhen, da lokale Applikation von 1—3 %igem Alkohol keinen oder nur einen sehr geringen Effekt herbeiführte, und die Steigerung der rhythmischen Tätigkeit erst nach einem Latenzstadium von mehreren Minuten nach Einbringen in die alkoholische Lösung eintrat. Eine analoge erregbarkeitssteigernde Wirkung will Bethe (63, S. 421) auch für die Kohlensäure festgestellt haben, eine Angabe, die von Winterstein (673) an Rhizostoma nicht bestätigt werden konnte.

Für Wirbeltiere sollen nach Angaben von Hamburger (242, S. 174) Buytendyk und Ouweleen eine Steigerung der Reflexerregbarkeit unter dem Einfluß von Spuren von Chloroform beobachtet haben. Storm van Leeuwen (569, 571) hat in zahlreichen an dekapitierten Katzen ausgeführten Versuchen eine solche Steigerung für Chloroform niemals feststellen können, wohl aber bei schwachen Konzentrationen von Äther. — Die Frage, ob Alkohol die Atmung anzuregen vermag, ist wiederholt Gegenstand von Erörterungen gewesen. Die Versuche von Wilmans (668, daselbst auch die ältere Literatur) haben entsprechend der von Binz vertretenen Auffassung ergeben, daß Alkohol in kleinen Dosen die Atmungsgröße steigert. Ebenso haben Cushni (135) und andere eine Verstärkung der Atmungstätigkeit zu Beginn der Chloroform- und Äthernarkose beobachtet.

Für das periphere Nervensystem, insbesondere die motorischen Froschnerven liegen zahlreiche Angaben über eine anfängliche Steigerung der Erregbarkeit durch Narkotika aus älterer und neuerer Zeit vor, so von Bernstein (52), Biedermann (68), Mommsen (451), Efron (167), Gad (211), Piotrowski (492), Joteyko und Stefanowska (309), Breyer (93), Grützner (zit. bei Verzár, 634). In besonders auffälliger Weise kommt diese erregbarkeitssteigernde Wirkung nach den Beobachtungen von Biedermann, Mommsen, Breyer 1—2 $^0/_0$igen Alkohollösungen zu, die bis zu 24 Stunden die Anspruchsfähigkeit für elektrische Reize zu erhöhen vermögen. Grützner teilt in einer Arbeit von Verzár Versuche mit, in denen die Erregbarkeit von Froschnerven durch Einlegen in Ringer-Lösung, die im Verhältnis von 1: 1000 bis 1: 500 mit Alkohol versetzt war, im Verlaufe von 10—20 Stunden allmählich und mitunter erheblich über den Anfangswert anstieg, während die Erregbarkeit des in gewöhnlicher Ringer-Lösung befindlichen Kontrollnerven inzwischen schon bedeutend abgesunken war, so daß der Alkohol in diesen geringen Konzentrationen „eine wunderbar erhaltende Wirkung auf das Nervengewebe" ausgeübt hat.

Was die Muskulatur anlangt, so ist es insbesondere wieder die Frage nach der Wirkung des Alkohols auf die Leistungsfähigkeit der Körpermuskeln und auf die Herztätigkeit gewesen, die zum Gegenstand einer sehr großen Zahl von Untersuchungen gemacht wurde, deren eingehende Erörterung hier zu weit führen würde und auch mehr praktisches als theoretisches Interesse besitzt. Die ergographischen Versuche haben trotz vielfacher, bei der Kompliziertheit der Versuchsbedingungen leicht zu begreifender Widersprüche im großen und ganzen zu dem Resultate geführt, daß Alkohol in kleinen Gaben die Leistungsfähigkeit der Muskeln zunächst vorübergehend zu steigern vermag (vgl. Hellsten, 263, daselbst Literaturübersicht, ebenso bei Heinz, 262, I, S. 602). Am isolierten Froschmuskel ist eine anfängliche Steigerung der Erregbarkeit bei Einwirkung von Alkohol und Äther schon von Humboldt (287) beobachtet worden; eine Vergrößerung der Zuckungshöhe unter dem Einfluß von Kohlensäure haben Lahousse (351), Lhoták (368), Waller und Sowton (644), eine solche in schwachen Lösungen verschiedener Alkohole Blumenthal (80) und Verzár (634) festgestellt; der letztere beobachtete, daß sehr kleine Dosen die Leistungsfähigkeit der Muskeln (ge-

messen an der Gesamtermüdungskurve) für viele Stunden erhöhen und erst sehr spät etwas herabsetzen.

Die Untersuchungen am Herzen haben zu widersprechenden Ergebnissen geführt, besonders hinsichtlich der Wirkung des Alkohols (vgl. die Literatur bei Kochmann, 328, O. Loeb, 387, Heinz, 262, I, S. 979, Chistoni, 124), in der Hauptsache wohl wieder wegen der Kompliziertheit der Verhältnisse bei Versuchen am ganzen Organismus. Von den Versuchen am isolierten Herzen sei hier angeführt, daß Göthlin (222) am Froschherz eine Verstärkung der Tätigkeit durch geringe Kohlensäuremengen beobachtete, Sherrington und Sowton (556) eine anfängliche Erregung bei Einwirkung von Chloroform auf das isolierte Säugetierherz, O. Loeb (387) eine leichte Zunahme der Kontraktionshöhe und der Frequenz bei Durchspülung des Säugetierherzens mit schwach alkoholhaltigen Lösungen. Bei Untersuchung der Wirkung verschiedener einwertiger Alkohole fand Dold (153) beim Einlegen von Froschherzen in schwache Lösungen zunächst eine deutliche Erregung, die sowohl in Beschleunigung der Herzfrequenz wie in Verstärkung der Kraft des Herzschlages zum Ausdruck kam; je stärker die lähmende Wirkung des Alkohols war, um so schwächer die erregende. Bei Durchspülung des Herzens mit Äthylalkohol enthaltender Locke-Lösung ergab sich bei schwachen Konzentrationen eine Vermehrung der in der Zeiteinheit beförderten Flüssigkeitsmenge, in Übereinstimmung mit Versuchen von Wood und Hoyt (693). Kuno (345, 346) hingegen konnte am isolierten Säugetierherzen bei Einwirkung verschiedener Alkohole nur lähmende Wirkungen feststellen, ebenso Kochmann (328) und andere (über Chloralhydrat vgl. Kap. D, II, 1 Herzwirkung).

Bezüglich der glatten Muskulatur endlich seien die Beobachtungen von Engelmann erwähnt, der Kohlensäure, Äther und Chloroform als wirksame chemische Reizmittel für die kontraktilen Elemente der Hautdrüsen des Frosches fand; bei vorsichtiger Dosierung ließen sich durch diese Agenzien kräftige Zusammenziehungen hervorrufen (170, I, S. 524) und eine starke negative Schwankung des Ruhestromes herbeiführen (170, II, S. 140). Jastreboff (299) beobachtete, daß Chloroform und Äther in schwachen Konzentrationen die spontanen Kontraktionen der Kaninchenvagina zuerst verstärken und erst später schwächen bzw. zum Stillstand bringen. An dem nach Magnus überlebenden Kaninchendarm sah Kuno (347) die schwächsten eben wirksamen

Dosen von Methyl- und Äthylalkohol bloß erregend wirken, die höheren Alkohole lähmend nach kurz dauerndem Erregungsstadium.

Auch an den Stoffwechselvorgängen selbst hat sich der erregende Einfluß schwacher Narkotikumkonzentrationen nachweisen lassen. So hat Laurén (357) an Keimlingen verschiedener Pflanzen, Elfving (168) an Erbsensamen und Weidenblättern, Markovine (424) an Bohnenblättern, Kosinski (337) an Aspergillus niger, Zaleski (697) an Gladioluszwiebeln eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß schwacher und eine Abnahme bei starker Äthernarkose beobachtet, und ebenso fand Gerber (218) bei der Banane in einem bestimmten Stadium der Reife unter der Einwirkung von Äther und Chloroform eine Steigerung der Atmung bei unverändertem respiratorischen Quotienten. Irving (288) konnte durch kontinuierliche Einwirkung schwacher Chloroformkonzentrationen eine dauernde und reversible Steigerung der Atmung grüner Blätter herbeiführen. Nach Johannsen (304) würde schwache Äthernarkose eine Beschleunigung der „Kondensation" energieliefernder Stoffe zu Reservematerial bewirken.

Baer und Meyerstein (19) sahen einige der in starken Konzentrationen hemmend wirkenden Agenzien (z. B. Trichloräthylalkohol) eine beträchtliche Erhöhung der Oxydationen in der Leber herbeiführen; ebenso fanden Lussana und Roli (403) bei Einwirkung von Äther eine Steigerung der Kohlensäureproduktion überlebender Gewebsteile und Vernon (621) eine Steigerung der Gewebsatmung und des Oxydationsvermögens der Gewebe unter dem Einfluß verschiedener, in starken Dosen Atmunghemmender bzw. Oxydase-zerstörender Narkotika. Nach Winterstein (680) ruft eine 4—6 % Alkohol enthaltende Kochsalzlösung und in noch stärkerem Maße der Dampf einer 5—10 %igen Alkohollösung eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches des isolierten Froschrückenmarkes hervor. Am Scherennerven der Krabbe Libinia Caniculata sahen Tashiro und Adams (583) die Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß einer 1%igen Äthylurethanlösung auf mehr als das Doppelte des normalen Wertes ansteigen, und auch 0,4 %iges Chloralhydrat eine vorübergehende Steigerung derselben hervorrufen, während stärkere Dosen dieser Narkotika sie auf einen Bruchteil des Normalwertes herabdrückten.

2. Erklärungsversuche.

Die Gesamtheit der eben angeführten Angaben lassen die Tatsache, daß die Narkotika in schwachen Konzentrationen eine Steigerung der Lebensäußerungen hervorzurufen vermögen, über jeden Zweifel erhaben erscheinen. Das zunächst befremdliche dieser Erscheinung aber, daß Stoffe, deren charakteristische und wesentliche Wirkung in einer Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit der lebendigen Substanz besteht, in geringer Menge gerade die entgegengesetzte Wirkung auslösen sollen, haben schon seit langem zu Versuchen geführt, diese erregende Wirkung als „indirekte" oder „scheinbare" mit der lähmenden in Einklang zu bringen.

a) Reflex- und Hemmungstheorie.

Die älteren Versuche dieser Art haben sich lediglich mit dem das Zentralnervensystem betreffenden Gesamterregungsstadium der Narkose befaßt und eine Erklärung in zweifacher Richtung gesucht: Einmal in der Zurückführung der Erregungserscheinungen auf reflektorische Reizung durch Erregung der sensiblen Endorgane der Schleimhäute, und zweitens in ihrer Zurückführung auf einen Fortfall von Hemmungen durch frühere oder stärkere Lähmung der diese bedingenden Teile der Zentralorgane.

Beide Auffassungen sind schon 1867 von P. Bert (55) vertreten worden; er beobachtete, daß die Erregungserscheinungen beim Kaninchen fortfallen, wenn man das Tier durch eine Trachealkanüle atmen läßt, und daß sie nach Durchschneidung des Rückenmarkes bloß am Vordertier auftreten und nicht am Rückenmarkstier, auch wenn die Reflexerregbarkeit des letzteren gut erhalten ist. Die Erregungserscheinungen würden daher lediglich von der Reizung der Schleimhäute des Auges, der Nase, der Mundhöhle und insbesondere der Glottis herrühren. Bei der Narkose des Menschen käme noch hinzu, daß die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems nicht gleichzeitig in gleichem Ausmaße gelähmt würden, was die Erscheinungen des narkotischen Deliriums und die zu ungeordneten Bewegungen führenden Träume veranlasse, eine Anschauung, die übrigens bereits im Jahre 1847 v. Bibra und Harleß (67) in klarer Weise ausgesprochen haben. Auch Cl. Bernard (50, S. 53) bestätigte den Fortfall der Erregungserscheinungen bei direkter Einatmung des Narkotikums durch die Trachealkanüle, also nach Ausschaltung der besonders empfindlichen oberen Luftwege.

Dieser Reflextheorie, die auch für die Alkoholnarkose schon 1869 von Richardson (515) vertreten wurde, hat sich später auch Winterstein (669) angeschlossen, der speziell für die Kohlensäure den reflektorischen Ursprung der bei ihrer Einwirkung auf den Frosch zu beobachtenden Erregungserscheinungen nachweisen konnte und bei direkter Durchspülung der Tiere mit verschiedene Narkotika enthaltendem Blut (670) auch bei Fröschen, deren Reflexerregbarkeit durch Strychnin maximal gesteigert war, niemals eine Erregung auftreten sah. Allein für die Kohlensäure ergaben spätere von ihm an Kaninchen angestellte Versuche (672) unzweifelhaft das Bestehen einer direkt erregenden Wirkung, da die Reizerscheinungen auch am Rückenmarkstier zu beobachten waren. Diese Feststellung ist jedoch nicht mit Sicherheit für die Frage nach dem Ursprung des narkotischen Erregungsstadiums zu verwerten, da neuere Untersuchungen von Winterstein (677, 683) ergeben haben, daß die erregende Wirkung der Kohlensäure wenigstens für die Atemzentren lediglich auf der Säurenatur dieses Stoffes beruht und daher mit ihrer sonstigen Wirkung in keinem Zusammenhange steht. Doch will Burkhard (116) auch bei intravenöser Injektion von Chloroformlösungen bei Säugetieren vor Eintritt der tiefen Narkose häufig eine Art von Erregungsstadium beobachtet haben.

Gegenstand eingehender Erörterungen ist vor allem das Erregungsstadium des Alkoholrausches gewesen. Hier hat die Hemmungstheorie ihre größten Erfolge aufzuweisen. In der Tat dürfte, wie besonders Schmiedeberg (542, S. 36) und Bunge (101, S. 131) in treffender Weise ausgeführt haben, gar nicht zu bezweifeln sein, daß der größte Teil der dem Alkohol nachgerühmten „anregenden“ und die gesitige und körperliche Leistungsfähigkeit steigernden Wirkungen in Wahrheit bloß subjektiver Natur sind und durch einen Fortfall von Hemmungen und die Beeinträchtigung des klaren Urteilsvermögens vorgetäuscht werden. Daß aber alle diese Momente auch hier nicht zureichen, um das ganze Erscheinungsbild der Alkoholvergiftung aufzuklären, ergibt sich aus der eingehenden, auf zahlreiche experimentelle Untersuchungen gestützten Analyse von Kraepelin (338), die in dem Gesamtergebnis gipfelt, daß kleine Dosen Alkohol zwar die sensorischen Funktionen sogleich herabsetzen, die motorischen dagegen zunächst unzweifelhaft steigern. Diese Steigerung der zentralen motorischen Erregbarkeit lediglich durch den Fortfall von Hemmungen zu erklären, dürfte kaum angängig sein, wie unter anderem

daraus hervorgeht, daß bei Verabreichung wiederholter Dosen jede einzelne immer wieder eine erregende Wirkung ausübt. Auch die von zahlreichen Autoren (vgl. Hellsten, 263) ergographisch festgestellte vorübergehende Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskeln unter dem Einfluß von Alkohol, die meist zentralen und nicht peripheren Ursprungs ist, spricht im gleichen Sinne, wenn auch der Fortfall bzw. die Betäubung des Ermüdungsgefühls hier gewiß als wesentlicher Faktor mit in Betracht kommt.

Für die zu Beginn der Chloroform- und Äthernarkose auftretende Verstärkung und Beschleunigung der Atmung hat Cushni (135) direkt nachweisen können, daß weder die reflektorische Reizung durch die Vagi, noch ein etwaiger Einfluß höherer Hirnzentren das ausschlaggebende Moment darstellt, da diese Verstärkung der Atmungstätigkeit auch nach Durchschneidung der Vagi und Durchtrennung des Gehirns oberhalb des Kopfmarks oder Ausschaltung der höheren Zentren durch Paraffininjektion zu beobachten war.

Zugunsten der Hemmungstheorie des narkotischen Erregungsstadiums ließen sich allenfalls Beobachtungen von Baratynski (31) anführen, der nach Exstirpation des Großhirns bei Fröschen und Tauben die der Narkose (mit Chloroform, Äther, Alkohol, Urethan) sonst vorangehenden Aufregungszustände fortbleiben sah, eine Erscheinung, die der Verfasser selbst allerdings auf den Depressionszustand des Zentralnervensystems zurückführt. Meyer und Gottlieb (434, S. 45) heben (ohne direkte Belege hierfür anzuführen) noch hervor, daß das Erregungsstadium der Alkoholwirkung um so schwächer sei, je weniger entwickelt das Großhirn ist.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Hemmungstheorie auch auf pflanzenphysiologischem Gebiet zur Erklärung der Funktionssteigerung durch Narkotika herangezogen wurde. Wie später noch erörtert werden soll, würde nach Johannsen (305) das schon erwähnte Frühtreiben der Pflanzen unter dem Einfluß von Äther und anderen Betäubungsmitteln in der Hauptsache auf dem Fortfall von Wachstumshemmungen beruhen.

b) Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung.

Wie groß nun auch der Anteil des Ausfalles von Hemmungen und der reflektorischen Reizung an den Erregungserscheinungen der nervösen Zentralorgane sein mag, das allgemeine Problem des Erregungsstadiums der Narkose wird hierdurch keinesfalls

geklärt. Ja, der letztere Erklärungsversuch hat sogar selbst eine erregende Wirkung der Narkotika, nämlich die auf die sensiblen Nervenendigungen, zur Voraussetzung. Demgegenüber hat nun in neuerer Zeit Fr. W. Fröhlich (192, 194) den Versuch gemacht, die verschiedenartigen unter dem Einfluß schwacher Narkotikumkonzentrationen zu beobachtenden Verstärkungen der Lebensäußerungen auf eine Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge zurückzuführen, so daß, wenn man entsprechend den früheren Ausführungen (vgl. S. 8) diese letzteren als den „wahren" Maßstab der „Erregbarkeit" betrachtet, die Steigerung derselben nur als „scheinbare" zu bezeichnen wäre. Bei der Begründung dieses seines „Prinzips der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung" (in 194 als Sammelreferate zusammenfassend behandelt) geht Fröhlich aus von Beobachtungen Wallers (640, 641, 642), der unter dem Ein-

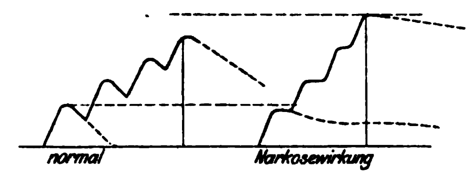


Abb. 1. Schematische Darstellung des Prinzips der „scheinbaren Erregbarkeitssteigerung" nach Fröhlich (194).

fluß der Kohlensäure (ebenso wie nach lange dauernder Reizung) zunächst eine Zunahme der negativen Schwankung des Nervenstromes bei faradischer Reizung beobachtet hatte, die von ihm im Sinne einer Steigerung der Erregbarkeit gedeutet worden war. Nun hatte schon Boruttau (86, S. 337) bei Wiederholung und Bestätigung der Wallerschen Versuche nachweisen können, daß diese Verstärkung des Aktionsstromes hauptsächlich auf einer Verlängerung desselben infolge einer Dehnung, also eines verzögerten Ablaufes jeder durch den einzelnen Induktionsschlag hervorgerufenen Aktionsstromwelle beruht. Gemäß dieser von Boruttau und Fröhlich (88) eingehender analysierten Dehnung des Aktionsstromverlaufes würde jede neu eintreffende Erregungswelle von der vorhergehenden einen größeren Erregungsrückstand vorfinden, so daß durch Summation die Gesamtstärke des Aktionsstromes eine größere wird, während die Höhe der einzelnen Erregungswelle nicht bloß nicht vermehrt, sondern sogar bereits vermindert ist (vgl. Abb. 1). Es würde sich also nur um

eine scheinbare Erregbarkeitssteigerung handeln, die in Wahrheit auf der durch das Narkotikum (oder ähnliche schädigende Einflüsse wie Ermüdung, Abkühlung, Erstickung usw.) bedingten Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge beruhe. Ganz ähnlich würden die Verhältnisse für den (Skelett- sowohl wie Herz-) Muskel liegen. Nicht bloß die Erscheinung der „Treppe", die sich darin äußert, daß bei der Ermüdung, am Anfange der Narkose usw. eine rhythmische Reizung des Muskels eine allmähliche Zunahme der Hubhöhe herbeiführt, würde auf dem Vorhandensein eines immer größeren Erregungsrückstandes infolge Verlangsamung des Erregungsablaufes, insbesondere des Erschlaffungsvorganges beruhen, sondern auch die unter den gleichen Einflüssen zu beobachtende Zunahme der Hubhöhe auf einen einzelnen Reiz, indem „die zuerst in Erregung versetzten Teile des Muskels, die unter normalen Verhältnissen schon zu erschlaffen beginnen, wenn die Teile am anderen Ende des Muskels in Kontraktion geraten, sich unter der lähmenden Beeinflussung in einem stärkeren Grade der Verkürzung befinden" (194, S. 14), so daß, da eine größere Zahl von Muskelteilchen als normalerweise kontrahiert ist, auch die Gesamtverkürzung des Muskels eine größere sein muß.

Dieses am Muskel und am Nerven experimentell begründete Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung, das also in der Annahme gipfelt, daß „infolge der Zunahme der Erregungsdauer die durch eine Reizfolge ausgelösten Erregungen einen größeren Rückstand von den vorhergehenden Erregungen vorfinden als unter normalen Verhältnissen und dadurch die Zunahme der Erregbarkeit vorgetäuscht wird" (194, S. 47), wäre nach Fröhlich auch auf die analogen, am Zentralnervensystem, am Flimmerepithel usw. zu beobachtenden Erregungserscheinungen anwendbar.

Wie aus dieser Darlegung wohl ohne weiteres ersichtlich ist, kann die Fröhlichsche Erklärung des Erregungsstadiums bloß für jene Fälle herangezogen werden, in welchen eine Reihe von Erregungsvorgängen rasch nacheinander in einem Organ ablaufen und sich infolgedessen summieren können, und gänzlich ausgeschlossen ist es natürlich, eine gesteigerte Anspruchsfähigkeit, wie sie in der Herabsetzung der Reizschwelle für einen Einzelreiz zum Ausdruck kommt, auf dieses Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung zurückzuführen. Fröhlich leugnet daher auch entschieden das Bestehen einer solchen wahren Steigerung der Erregbarkeit bei Einwirkung der Narkotika in schwacher

Konzentration, wie sie von zahlreichen Autoren insbesondere am Nerven angegeben wurde. Zu der Zeit, in der die Muskelzuckungen unter den genannten Einflüssen an Höhe zunehmen und am Nerven die negative Schwankung verstärkt erscheint, würde die Untersuchung der Reizschwelle für Einzelreize stets bereits eine Erhöhung und keine Herabsetzung derselben ergeben und die gegenteilige Angabe einfach davon herrühren, daß die Erregbarkeit der Nerven einige Zeit nach der Durchschneidung und insbesondere infolge der mit dem Durchziehen des Nerven durch die Narkosekammer und ähnliche Manipulationen verbundenen Reizung ohnehin von selbst ansteigt, welche Steigerung von den Autoren nun irrtümlich auf die gleichzeitig erfolgende Einwirkung der Narkotika bezogen wurde. Fröhlich sah bei seinen Ätherversuchen (189) diese Steigerung der Erregbarkeit in gleicher Weise auch an den Kontrollnerven eintreten, die der Wirkung des Narkotikums überhaupt nicht ausgesetzt waren, und sah sie andererseits fehlen, wenn er die Nerven vor Beginn der Narkose etwa zwei Stunden in der Kammer ruhen ließ.

Es kann aber gar keine Rede davon sein, daß diese Beobachtungen Fröhlichs eine Verallgemeinerung auf alle die zahlreichen oben angeführten Experimente zulassen, die eine Steigerung der Erregbarkeit unter dem Einfluß verschiedener Narkotika auf das unzweifelhafteste dargetan haben. Ganz abgesehen davon, daß man auf dem Gebiete der Elektrophysiologie so erfahrenen Forschern wie Biedermann und anderen, nicht ernstlich zumuten kann, bei ihren Beobachtungen das Opfer einer so plumpen und gerade den älteren Autoren sehr genau bekannten Fehlerquelle geworden zu sein, wie es die anfängliche Erregbarkeitssteigerung von Nerven nach ihrer Durchschneidung ist, hätte Fröhlich aus einer genaueren Durchsicht der Literatur ohne weiteres ersehen können, daß die meisten diese Fehlerquelle durch Kontrollversuche ausgeschaltet haben, soweit sie bei ihrer Versuchsanordnung überhaupt in Betracht kam. So hat z. B. Mommsen (451), der übrigens, ebenso wie Biedermann und andere, seine Versuche gar nicht mit Narkosekammern, sondern mit Narkoselösungen anstellte, in die der Nerv eingetaucht wurde, die Steigerung der Erregbarkeit bei Einwirkung schwacher Alkohollösungen mehrmals nacheinander an ein und demselben Präparat feststellen können und sie ebenso wie später Breyer und Grützner (s. o.) bis zu 24 Stunden anhalten sehen. Efron (167) hat überdies ebenso wie Grützner

stets einen Kontrollnerven untersucht, der der Einwirkung des Narkotikums nicht ausgesetzt war, desgleichen auch Scheffer (539), der den Alkohol überhaupt nicht auf den Nerven applizierte, sondern durch den Kreislauf zuführte. Wenn Fröhlich bei Beobachtung entsprechender Vorsichtsmaßregeln in seinen mit Äther angestellten Versuchen keine anfängliche Steigerung der Erregbarkeit feststellen konnte, so liegt dies einfach daran, daß, wie schon Mommsen angegeben hatte, mit Äther dieses Erregungsstadium am Nerven kaum nachweisbar ist, wie es überhaupt nur dann ausgebildet erscheint, wenn die Narkose nicht zu rasch eine lähmende Konzentration erreicht.

Hält man nun noch dazu, daß, wie oben erwähnt, in manchen Fällen bei ganz schwachen Narkotikumkonzentrationen überhaupt nur eine Steigerung und gar keine Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit der lebendigen Substanz zur Beobachtung kommt, und daß eine solche Steigerung nicht bloß für die energetischen Leistungen, sondern auch für die direkt untersuchten Stoffwechselvorgänge nachweisbar ist, so kann es angesichts der erdrückenden Fülle des Materials gar keinem Zweifel unterliegen, daß es ein „echtes" Erregungsstadium der Narkose gibt und daß dieselben Stoffe, die in stärkerer Konzentration (oder bei längerer Einwirkung) die Erregbarkeit der lebendigen Substanz herab setzen, sie in geringer Konzentration zu steigern vermögen. Die Erklärung Fröhlichs würde, auch unter der erst an anderer Stelle (vgl. Kap. D, I, 2, b) zu prüfenden Voraussetzung ihrer Richtigkeit, höchstens für einige ganz speziellen Fälle zutreffen, die keine prinzipielle Bedeutung beanspruchen können.

Auf Versuche zur Erklärung des Erregungsstadiums vom Standpunkte der Narkosetheorien werden wir erst bei Erörterung der letzteren eingehen (vgl. II. Teil, Kap. B, 2 u. 4, a u. C, VIII, 4, b). Hier sei nur noch erwähnt, daß H. Schulz (551) das Erregungsstadium der Narkose als eine Teilerscheinung der Gesetzmäßigkeiten auffaßt, die durch das von Arndt aufgestellte „biologische Grundgesetz" zum Ausdruck gebracht werden, nach welchem alle schwachen Reize die Lebenstätigkeit anregen, alle starken sie aufheben. Ganz abgesehen davon, daß mit dieser Feststellung noch kein Verständnis des Mechanismus dieser Wirkungsweise gewonnen wäre, ist das „biologische Grundgesetz", das nach Ansicht von Schulz „für alle Gebiete der Biologie . . . keinen geringeren Wert hat wie für das Verständnis der

Vorgänge in der unbelebten Materie Robert Mayers Gesetz von der Konstanz der Energie" (!!), einfach eine Selbstverständlichkeit. Denn als Reize werden eben jene Änderungen der Umgebungsbedingungen bezeichnet, welche die Lebenstätigkeit anzuregen imstande sind; da nun alle Änderungen der Umgebungsbedingungen, welcher Art sie auch sein mögen, bei Überschreitung eines gewissen Ausmaßes, mit der Lebenstätigkeit unverträglich werden, so müssen alle bei geringer Intensität erregend, d. h. als Reize wirkenden Einflüsse bei größerer Intensität schließlich eine lähmende Wirkung entfalten. Das Problem des Erregungsstadiums der Narkose liegt aber darin, daß Stoffe, deren Hauptwirkung innerhalb weiter Grenzen in einer reversiblen Herabsetzung der Lebenstätigkeit besteht, in schwacher Konzentration als „Reize" zu wirken vermögen.

C. Vergleichung der narkotischen Wirkungen.

Wir haben im Vorangehenden gesehen, daß die erregende Wirkung kleiner Narkotikumkonzentrationen eine überaus häufig nachweisbare Erscheinung ist, und es ist nicht unmöglich, daß spätere Untersuchungen sie als ein ebenso allgemeines und für die Theorie bedeutungsvolles Kriterium der Narkotika erweisen werden wie die lähmende Wirkung, deren Betrachtung wir uns jetzt zuwenden. Es ist schon in der Einleitung hervorgehoben worden, daß diese lähmende Wirkung sich auf alle Organismen und alle Lebensvorgänge erstreckt, bei denen sie zum Gegenstand der Untersuchung gemacht wurde, und daß eben auf dieser Allgemeinheit die große Bedeutung des Studiums der Narkose für die Lehre von den allgemeinen Lebenserscheinungen beruht. Aus diesem Grunde erscheint wohl eine Aufzählung der narkotischen Wirkungen im einzelnen überflüssig, da sie im wesentlichen einer Aufzählung der Organismen und ihrer Lebenserscheinungen gleichkäme. Nun ist es aber schon lange bekannt, daß nicht alle Organismen und auch nicht alle Organe des nämlichen Organismus in gleichem Ausmaße von den narkotischen Wirkungen betroffen werden; es dürfte daher wohl von Interesse sein, diese verschiedenen Wirkungen in quantitativer Hinsicht miteinander zu vergleichen, zumal die verschiedene Wirksamkeit der Narkotika für die einzelnen Lebenserscheinungen vielleicht mancherlei für die Theorie der Narkose wichtige Aufschlüsse zu geben vermag.

messen an der Gesamtermüdungskurve) für viele Stunden erhöhen und erst sehr spät etwas herabsetzen.

Die Untersuchungen am Herzen haben zu widersprechenden Ergebnissen geführt, besonders hinsichtlich der Wirkung des Alkohols (vgl. die Literatur bei Kochmann, 328, O. Loeb, 387, Heinz, 262, I, S. 979, Chistoni, 124), in der Hauptsache wohl wieder wegen der Kompliziertheit der Verhältnisse bei Versuchen am ganzen Organismus. Von den Versuchen am isolierten Herzen sei hier angeführt, daß Göthlin (222) am Froschherz eine Verstärkung der Tätigkeit durch geringe Kohlensäuremengen beobachtete, Sherrington und Sowton (556) eine anfängliche Erregung bei Einwirkung von Chloroform auf das isolierte Säugetierherz, O. Loeb (387) eine leichte Zunahme der Kontraktionshöhe und der Frequenz bei Durchspülung des Säugetierherzens mit schwach alkoholhaltigen Lösungen. Bei Untersuchung der Wirkung verschiedener einwertiger Alkohole fand Dold (153) beim Einlegen von Froschherzen in schwache Lösungen zunächst eine deutliche Erregung, die sowohl in Beschleunigung der Herzfrequenz wie in Verstärkung der Kraft des Herzschlages zum Ausdruck kam; je stärker die lähmende Wirkung des Alkohols war, um so schwächer die erregende. Bei Durchspülung des Herzens mit Äthylalkohol enthaltender Locke-Lösung ergab sich bei schwachen Konzentrationen eine Vermehrung der in der Zeiteinheit beförderten Flüssigkeitsmenge, in Übereinstimmung mit Versuchen von Wood und Hoyt (693). Kuno (345, 346) hingegen konnte am isolierten Säugetierherzen bei Einwirkung verschiedener Alkohole nur lähmende Wirkungen feststellen, ebenso Kochmann (328) und andere (über Chloralhydrat vgl. Kap. D, II, 1 Herzwirkung).

Bezüglich der glatten Muskulatur endlich seien die Beobachtungen von Engelmann erwähnt, der Kohlensäure, Äther und Chloroform als wirksame chemische Reizmittel für die kontraktilen Elemente der Hautdrüsen des Frosches fand; bei vorsichtiger Dosierung ließen sich durch diese Agenzien kräftige Zusammenziehungen hervorrufen (170, I, S. 524) und eine starke negative Schwankung des Ruhestromes herbeiführen (170, II, S. 140). Jastreboff (299) beobachtete, daß Chloroform und Äther in schwachen Konzentrationen die spontanen Kontraktionen der Kaninchenvagina zuerst verstärken und erst später schwächen bzw. zum Stillstand bringen. An dem nach Magnus überlebenden Kaninchendarm sah Kuno (347) die schwächsten eben wirksamen

Dosen von Methyl- und Äthylalkohol bloß erregend wirken, die höheren Alkohole lähmend nach kurz dauerndem Erregungsstadium.

Auch an den Stoffwechselvorgängen selbst hat sich der erregende Einfluß schwacher Narkotikumkonzentrationen nachweisen lassen. So hat Laurén (357) an Keimlingen verschiedener Pflanzen, Elfving (168) an Erbsensamen und Weidenblättern, Markovine (424) an Bohnenblättern, Kosinski (337) an Aspergillus niger, Zaleski (697) an Gladioluszwiebeln eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß schwacher und eine Abnahme bei starker Äthernarkose beobachtet, und ebenso fand Gerber (218) bei der Banane in einem bestimmten Stadium der Reife unter der Einwirkung von Äther und Chloroform eine Steigerung der Atmung bei unverändertem respiratorischen Quotienten. Irving (288) konnte durch kontinuierliche Einwirkung schwacher Chloroformkonzentrationen eine dauernde und reversible Steigerung der Atmung grüner Blätter herbeiführen. Nach Johannsen (304) würde schwache Äthernarkose eine Beschleunigung der „Kondensation" energieliefernder Stoffe zu Reservematerial bewirken.

Baer und Meyerstein (19) sahen einige der in starken Konzentrationen hemmend wirkenden Agenzien (z. B. Trichloräthylalkohol) eine beträchtliche Erhöhung der Oxydationen in der Leber herbeiführen; ebenso fanden Lussana und Roli (403) bei Einwirkung von Äther eine Steigerung der Kohlensäureproduktion überlebender Gewebsteile und Vernon (621) eine Steigerung der Gewebsatmung und des Oxydationsvermögens der Gewebe unter dem Einfluß verschiedener, in starken Dosen Atmunghemmender bzw. Oxydase-zerstörender Narkotika. Nach Winterstein (680) ruft eine 4—6 % Alkohol enthaltende Kochsalzlösung und in noch stärkerem Maße der Dampf einer 5—10 %igen Alkohollösung eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches des isolierten Froschrückenmarkes hervor. Am Scherennerven der Krabbe Libinia Caniculata sahen Tashiro und Adams (583) die Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß einer 1 %igen Äthylurethanlösung auf mehr als das Doppelte des normalen Wertes ansteigen, und auch 0,4 %iges Chloralhydrat eine vorübergehende Steigerung derselben hervorrufen, während stärkere Dosen dieser Narkotika sie auf einen Bruchteil des Normalwertes herabdrückten.

messen an der Gesamtermüdungskurve) für viele Stunden erhöhen und erst sehr spät etwas herabsetzen.

Die Untersuchungen am Herzen haben zu widersprechenden Ergebnissen geführt, besonders hinsichtlich der Wirkung des Alkohols (vgl. die Literatur bei Kochmann, 328, O. Loeb, 387, Heinz, 262, I, S. 979, Chistoni, 124), in der Hauptsache wohl wieder wegen der Kompliziertheit der Verhältnisse bei Versuchen am ganzen Organismus. Von den Versuchen am isolierten Herzen sei hier angeführt, daß Göthlin (222) am Froschherz eine Verstärkung der Tätigkeit durch geringe Kohlensäuremengen beobachtete, Sherrington und Sowton (556) eine anfängliche Erregung bei Einwirkung von Chloroform auf das isolierte Säugetierherz, O. Loeb (387) eine leichte Zunahme der Kontraktionshöhe und der Frequenz bei Durchspülung des Säugetierherzens mit schwach alkoholhaltigen Lösungen. Bei Untersuchung der Wirkung verschiedener einwertiger Alkohole fand Dold (153) beim Einlegen von Froschherzen in schwache Lösungen zunächst eine deutliche Erregung, die sowohl in Beschleunigung der Herzfrequenz wie in Verstärkung der Kraft des Herzschlages zum Ausdruck kam; je stärker die lähmende Wirkung des Alkohols war, um so schwächer die erregende. Bei Durchspülung des Herzens mit Äthylalkohol enthaltender Locke-Lösung ergab sich bei schwachen Konzentrationen eine Vermehrung der in der Zeiteinheit beförderten Flüssigkeitsmenge, in Übereinstimmung mit Versuchen von Wood und Hoyt (693). Kuno (345, 346) hingegen konnte am isolierten Säugetierherzen bei Einwirkung verschiedener Alkohole nur lähmende Wirkungen feststellen, ebenso Kochmann (328) und andere (über Chloralhydrat vgl. Kap. D, II, 1 Herzwirkung).

Bezüglich der glatten Muskulatur endlich seien die Beobachtungen von Engelmann erwähnt, der Kohlensäure, Äther und Chloroform als wirksame chemische Reizmittel für die kontraktilen Elemente der Hautdrüsen des Frosches fand; bei vorsichtiger Dosierung ließen sich durch diese Agenzien kräftige Zusammenziehungen hervorrufen (170, I, S. 524) und eine starke negative Schwankung des Ruhestromes herbeiführen (170, II, S. 140). Jastreboff (299) beobachtete, daß Chloroform und Äther in schwachen Konzentrationen die spontanen Kontraktionen der Kaninchenvagina zuerst verstärken und erst später schwächen bzw. zum Stillstand bringen. An dem nach Magnus überlebenden Kaninchendarm sah Kuno (347) die schwächsten eben wirksamen

Dosen von Methyl- und Äthylalkohol bloß erregend wirken, die höheren Alkohole lähmend nach kurz dauerndem Erregungsstadium.

Auch an den Stoffwechselvorgängen selbst hat sich der erregende Einfluß schwacher Narkotikumkonzentrationen nachweisen lassen. So hat Laurén (357) an Keimlingen verschiedener Pflanzen, Elfving (168) an Erbsensamen und Weidenblättern, Markovine (424) an Bohnenblättern, Kosinski (337) an Aspergillus niger, Zaleski (697) an Gladioluszwiebeln eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß schwacher und eine Abnahme bei starker Äthernarkose beobachtet, und ebenso fand Gerber (218) bei der Banane in einem bestimmten Stadium der Reife unter der Einwirkung von Äther und Chloroform eine Steigerung der Atmung bei unverändertem respiratorischen Quotienten. Irving (288) konnte durch kontinuierliche Einwirkung schwacher Chloroformkonzentrationen eine dauernde und reversible Steigerung der Atmung grüner Blätter herbeiführen. Nach Johannsen (304) würde schwache Äthernarkose eine Beschleunigung der „Kondensation“ energieliefernder Stoffe zu Reservematerial bewirken.

Baer und Meyerstein (19) sahen einige der in starken Konzentrationen hemmend wirkenden Agenzien (z. B. Trichloräthylalkohol) eine beträchtliche Erhöhung der Oxydationen in der Leber herbeiführen; ebenso fanden Lussana und Roli (403) bei Einwirkung von Äther eine Steigerung der Kohlensäureproduktion überlebender Gewebsteile und Vernon (621) eine Steigerung der Gewebsatmung und des Oxydationsvermögens der Gewebe unter dem Einfluß verschiedener, in starken Dosen Atmunghemmender bzw. Oxydase-zerstörender Narkotika. Nach Winterstein (680) ruft eine 4—6 % Alkohol enthaltende Kochsalzlösung und in noch stärkerem Maße der Dampf einer 5—10 %igen Alkohollösung eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches des isolierten Froschrückenmarkes hervor. Am Scherennerven der Krabbe Libinia Caniculata sahen Tashiro und Adams (583) die Kohlensäureausscheidung unter dem Einfluß einer 1 %igen Äthylurethanlösung auf mehr als das Doppelte des normalen Wertes ansteigen, und auch 0,4 %iges Chloralhydrat eine vorübergehende Steigerung derselben hervorrufen, während stärkere Dosen dieser Narkotika sie auf einen Bruchteil des Normalwertes herabdrückten.

der Tat, daß es gelingt, Kaltblüter unter Umständen Tage hindurch in ziemlich gleichmäßiger Narkose zu erhalten (Overton, 484, S. 83, Krogh, 342, Winterstein, 681), weil infolge des langsamen Ablaufes der Stoffwechselvorgänge Störungen derselben sich erst spät bemerkbar machen, während Warmblüter meist schon innerhalb weniger Stunden bei gleichbleibender Konzentration des Narkotikums schwere, wenn nicht letale Schädigungen erfahren. Diese letzteren brauchen aber nichts mehr mit der direkten Wirkung der Narkose zu tun zu haben, sondern können Stoffwechselstörungen sein, die von der mangelnden Harmonie der Organfunktionen herrühren und nicht mehr als Kriterium der narkotischen Wirkungskraft dienen können. Daher dürfen nur die in der ersten Zeit der Narkose zu beobachtenden, nicht aber, wie dies vielfach geschehen ist, die erst nach langer Zeit eintretenden Wirkungen (etwa der nach vielen Stunden erfolgende Tod der Versuchstiere) als Maß vergleichender Untersuchungen verwendet werden.

1. „Allgemein-Narkose" (Narkose der nervösen Zentralorgane).

Wenn wir nunmehr dazu übergehen, eine größere Zahl von Angaben über die zur Beeinflussung verschiedener Organismen und Lebensprozesse erforderlichen Konzentrationen der wichtigsten Narkotika zusammenzustellen, so ist durch die vorangehende Darlegung wohl hinlänglich der Vorbehalt gekennzeichnet, unter welchem diese Daten zu einer Vergleichung der narkotischen Wirkungen dienen können.

Bernstein (52) hat anscheinend als erster am Frosch gezeigt, daß nach Eintritt völliger Narkose (d. h. gänzlichem Erlöschen jeder spontanen Bewegung und Reflexerregbarkeit) die Erregbarkeit des peripheren motorischen Nerven (und mithin auch des Muskels) noch keine merkliche Veränderung aufzuweisen braucht, und auch Bernard (50, 51) hat verschiedentlich hervorgehoben, daß die Allgemeinnarkose eine Narkose des Zentralnervensystems darstellt. Die in den folgenden Tabellen gegebene Zusammenstellung der bei verschiedenen Organismen zur Erzielung einer „Allgemeinnarkose" nötigen Konzentrationen liefert also in Wahrheit eine Vergleichung der narkotischen Konzentrationen der nervösen Zentralorgane.

Für die Inhalationsnarkose der Warmblüter haben Ritschel und Stange (520) die Resultate einer Reihe von Untersuchungen zusammengestellt, in denen eine genauere Dosierung

der Konzentration des Narkotikums in der Einatmungsluft erfolgte, und diese Ergebnisse durch eigene Versuche erweitert. Die neueren dieser Angaben, durch einige weitere ergänzt, sind im folgenden wiedergegeben. Um einen Vergleich der narkotischen Konzentrationen der luftatmenden Warmblüter und der wasseratmenden Kaltblüter durchführen zu können, hat Overton (484, S. 85) den Narkotikumgehalt des Blutplasmas bei den ersteren zu berechnen gesucht und kam, unter Berücksichtigung der verschiedenen Körpertemperatur (vgl. S. 27) so zu dem Ergebnis, daß sowohl für Äther wie für Chloroform die narkotischen Konzentrationen bei Säugetieren, Vögeln, Amphibien und Arthropoden eine auffällige Übereinstimmung zeigen. So würde bei dem nach Bert (60) für den Hund zur Narkose erforderlichen Äthergehalt der Luft Wasser von 38° C 0,31 Gew.-% Äther aufnehmen und die narkotische Ätherkonzentration des Wassers für Kaulquappen nach Overton 0,25 % betragen; ebenso würde die Berechnung für das Chloroform im ersteren Falle etwa 0,03 % für den Hund und 0,025 % für Kaulquappen ergeben. Auf Grund analoger Betrachtungen berechnet Frey (185) für die Chloräthylkonzentration im Blute der Maus und des Frosches den gleichen Betrag von 0,01 %.

Diese Berechnungen entbehren, soweit sie das Blutplasma betreffen, jeder sicheren Grundlage, da sie auf einer Reihe unbewiesener oder sogar nachweislich unrichtiger Voraussetzungen beruhen. Diese sind: 1. Das Blut wird bei der Inhalationsnarkose für den Narkotikumgehalt der Einatmungsluft gesättigt; 2. die aufgenommene Narkotikummenge ist dem letzteren proportional; 3. das Absorptionsvermögen des Blutplasmas ist gleich demjenigen des Wassers, bzw. einer Salzlösung von gleicher Konzentration. Keine einzige dieser Voraussetzungen trifft, wie wir später noch genauer erörtern werden, zu; ad 1. nach den Untersuchungen Tissots (587, 588) ist bei der gewöhnlichen Inhalationsnarkose die Absättigung eine so unvollständige, daß z. B. für das Chloroform der tatsächlich beobachtete Gehalt des Blutes im allgemeinen nicht viel mehr als 1/3 desjenigen beträgt, den das Blut bei völliger Sättigung mit einem Gasgemisch von gleichem Chloroformgehalt wie die Einatmungsluft aufweisen müßte und der den letalen Chloroformgehalt des Blutes noch beträchtlich übertrifft; ad 2. die Aufnahme des Chloroforms erfolgt nach den Versuchen von Moore und Roaf (455, 456) nicht proportional dem Dampfdruck, und ad 3. vor allem ist das Aufnahmevermögen des Blutserums für Narkotika

nach den gleichen Autoren durchweg um das mehrfache größer als dasjenige einer Salzlösung von gleicher Konzentration. Diese verschiedenen, in entgegengesetztem Sinne wirkenden Faktoren

Narkotische Konzentrationen bei mehr oder minder völliger Aufhebung der Reflexerregbarkeit.

Chloroform.

Tierart	Autor	Gehalt der Einatmungsluft in Vol.-%	Gehalt des Blutes in Gew.-%
Mensch	Bert (61)	1,6	—
„	Alcock (9)	1,5—2,0	—
Hund	Bert (57, 59)	1,6—1,8	—
„	Gumtow (237)	0,51—0,62[1]	0,0328—0,0470
„	Hölscher (284)	0,86—1,03[1]	0,0335—0,0407
„	Günter (238)	0,81—0,85[1]	0,0276—0,0314
„	Nicloux (467)	—	ca. 0,05
„	Tissot (589)	—	0,0291—0,0464 Mittel 0,035
„	Lattes (356)	—	0,0245—0,0422[2] Mittel 0,0307
Katze	Behr (42)	1,4	—
„	Buckmaster und Gardner (100)	—	0,024—0,037
„	Storm v. Leeuwen (570)	—	0,019—0,036
Kaninchen[3]	Honigmann (285), Rosenfeld (524), Madelung (412)	ca. 1	—
„	Gumtow (237)	0,51—0,62[1]	0,0335
„	Hölscher (284)	0,88—1,00	0,038
„	Günter (238)	0,81—0,85	0,029
„	Burkhardt (116)	—	0,0415[2]
„	Ritschel und Stange (520)	1,65—1,7	—
Ratte	Hennicke (264)	1	—
Maus	Bert (57)	1,2	—
Spatz	„	1,8	—
Kaulquappen	Overton (484)	0,8[4]	—

[1]) Tiefe der Narkose nicht angegeben, vermutlich zum Teil unvollständig.

[2]) Intravenöse Injektion von Chloroformlösungen.

[3]) Großhirnlose Kaninchen sollen nach Morita (460) bereits durch geringere Dosen von Chloralhydrat und Urethan narkotisierbar sein als normale.

[4]) Chloroformgehalt der Luft über dem die Tiere enthaltenden Wasser (zu berücksichtigen ist das größere Absorptionsvermögen bei niederer Temperatur; s. o. S. 27).

machen jede Berechnung des Narkotikumgehaltes des Blutes aus demjenigen der Einatmungsluft illusorisch.

Die Berechnungen Overtons behalten aber zum Teil trotzdem ihren Wert, und die auf sie gegründeten Schlußfolgerungen von der Gleichheit der narkotischen Konzentrationen bei Kalt- und Warm-

Chloroform (Fortsetzung).

Tierart	Autor	Gehalt des Atemwassers in Gew.-%
Kaulquappen	Overton (484)	0,016
„ (1/2 Tag alt)	Vernon (624)	0,005
„ (17 od. mehr Tage alt)		0,016
Fundulusembryonen	Loeb u. Wasteneys (386)	0,07
Entomostraken	Overton (484)	0,016
Verschiedene Würmer	„	0,03—0,05
Arenicola-Larven	Lillie (372, 379)	0,09—0,13

Äther.

Tierart	Autor	Gehalt der Einatmungsluft in Vol.-%	Gehalt des Blutes in Gew.-%
Mensch	Dreser (156)	ca. 6	
Hund	Bert (60)	6,5—12,0	
„	Nicloux (475)	—	0,13—0,14
Katze	Spenzer (561)	3,19—3,62	
„	Storm v. Leeuwen (573)	—	0,084—0,134
Kaninchen	Spenzer (561)	3,19—3,62	
„	Honigmann (285)	6,8—9,7	
„	Madelung (412)	ca. 5	
„	Ritschel und Stange (520)	10	
Ratte	Hennicke (264)	3,2	
Maus	Bert (57)	3,9	
Spatz	„	5,8	
Kaulquappen	Overton (484)		
17° C		2,3[1])	
30° C		4,6[1])	
Bienen, Wespen, Ameisen, Fliegen	„	etwa gleich den Amphibien	

[1]) Äthergehalt der Luft über dem die Tiere enthaltenden Wasser (Einfluß der Temperatur! vgl. oben).

Äther (Fortsetzung).

Tierart	Autor	Gehalt des Atemwassers in Gew.-%
Kaulquappen	Overton (284)	0,25
„	Vernon (624)	0,24—0,33
Fundulusembryonen	Loeb u. Wasteneys (386)	0,92
Entomostraken	Overton (484)	0,25
Versch. Würmer	„	über 0,5
Blutegel	Guillebeau und Luchsinger (236)	1,0
Arenicolalarven	Lillie (372, 379)	0,52—0,74

Bromäthyl.

Tierart	Autor	Gehalt der Einatmungsluft in Vol.-%
Hund	Bert (57)	4,8
Ratte	Hennicke (264)	3
Maus	Bert (57)	1,65
Spatz	„	3,3

blütern dürften im großen und ganzen zutreffen. Denn, wie schon früher erwähnt, spielt für die Aufnahme des Narkotikums durch die Gewebe, die ja natürlich den allein maßgebenden Faktor der Narkose darstellt, nach Herstellung völligen Gleichgewichtes die Zwischenschaltung eines besonderen Mediums, wie das in den Gefäßen strömende Blut, vermutlich keine Rolle, und die Aufnahme würde die gleiche sein, auch wenn sie direkt aus dem äußeren Medium erfolgte (gleichgültig ob dieses gasförmig oder flüssig ist). Wenn die Berechnungen Overtons also auch nichts über den tatsächlichen Narkotikumgehalt des Blutplasmas aussagen, so machen sie doch wahrscheinlich, daß die narkotische Konzentration des äußeren Mediums bei den luft- und wasseratmenden Tieren eine derartige ist, daß unter Berücksichtigung der verschiedenen Temperaturverhältnisse und unter der Voraussetzung eines völligen Konzentrationsausgleiches die Gewebe beider etwa die gleiche Narkotikummenge aufnehmen müssen, sofern das Absorptionsvermögen oder der Teilungskoeffizient zwischen Zellsubstanz und umgebendem Medium bei beiden der gleiche ist. Da wir über die Zulässigkeit der letzteren, an sich nicht unwahrscheinlichen Annahme etwas Be-

Äthylalkohol.

	Tierart	Autor	Gehalt des umgebenden Wassers in Gew.-%	Bemerkungen
Amphibien	Frosch (R. esculenta u. „ temporaria)	Winterstein (670, 680)	2,5—4[1]	
	„ (R. esculenta)	Führer (207)	1,4	
	Kaulquappen	Overton (484)	1,25—1,43	
	„ (1/2 Tag alt)	Vernon (624)	3,2	
	„ (40 od. mehr Tage alt)	„	1,9	
	Triton vulgaris	Führer (207)	1,25	Lähmung der Lokomotion
Fische	Pleuronectes platessa	„	1,5	
	Cyclopterus lumpus	„	1,4	
	Phoxinus laevis	„	1,2	
	Leuciscus virid. var. auratus	Unger (611)	2,3	
	Amphioxus vulgaris	Führer (207)	1,5	
Mollusken	Sepiola Rondeletti	„	1,2	
	Aeolis Drummondi und rufibranchialis	„	1,5	
	Physa fontinalis	„	1,8	
	Solen pellucidus	„	1,5	
	Pecten opercularis	„	1,5	
Crustaceen	Daphnia	Loeb (382)	2,8	
	Mysis Lamornaea	Winterstein (673)	über 2,4	tiefe Narkose
	Mysis flexuosa	Führer (207)	1,5	respiratorische Beinbewegungen erhalten
	Gammarus pulex	„	1,5	
	Idothea tricuspidata	„	1,4	
	Asterias rubens (Seestern)	„	1,5	
Würmer	Regenwurm	Fürst (210)	4—5,6	tiefe Narkose
	Blutegel	„	4—5,6	
	Spio vulgaris	Führer (207)	1,5	Lähmung der Lokomotion
	Convoluta roscoffensis	„	1,4	
	Tomopteris onisciform.	„	1,6	
	Ascaris lumbricoides	Winterstein (679)	4	tiefe Narkose
	Arenicolalarven	Lillie (372, 379)	4,6—5,5	
Coelenteraten	Cydippe pileus	Führer (207)	1,2	Lähmung der Tentakelbewegungen
	Actinia equina	„	1,0	
	Noctiluca miliaris (Protozoon)	„	3,6	

[1]) Bei künstlicher Durchspülung des Frosches mit Blut oder Kochsalzlösung (670), oder bei Einwirkung auf das isolierte Froschrückenmark (680).

stimmtes zur Zeit nicht aussagen können und außerdem die Voraussetzung eines völligen Konzentrationsausgleiches, wie schon erwähnt, bei der Inhalationsnarkose im allgemeinen nicht zutrifft, so ist der Schluß auf eine Gleichheit der Konzentrationen nicht so wörtlich zu nehmen, wie dies anscheinend Overton tut, sondern darf lediglich auf die Größenordnung bezogen werden.

Bei der Klasse der Säugetiere stehen uns, wenigstens für das Chloroform, auch eine größere Anzahl von Angaben über den direkt bestimmten Narkotikumgehalt des Blutes zur Verfügung.

Äthylurethan.

	Tierart	Autor	Gehalt des umgebenden Wassers in Gew.-%	Bemerkungen
	Frosch	Winterstein (680, 681)	0,5[1])	tiefe Narkose
	„	Krogh (342)	0,43	Atembewegungen erhalten, Reflexerregbarkeit aufgehoben
	Kaulquappen	Baum (37)	0,36	
	„	Overton (484)	0,3—0,4	
	„	Vernon (624)	0,3—0,4	
	„	Krogh (342)	0,48	
	Cyprinus auratus	„	0,45	schwache Atembewegungen erhalten
Arthropoden	Chironomus-Larven	„	0,48—1,0	tiefe Narkose
Arthropoden	Asellus	„	0,48	tiefe Narkose mit Erhaltung der Atmung
Arthropoden	Idotea	„	1,0	völlige Narkose
Arthropoden	Daphnia	„	0,6—1,0	völlige Narkose
Arthropoden	Cyclops	„	0,6—0,7	
Mollusken	Limnaea	„	1,0	
Mollusken	Littorina	„	1,0	unvollständige Narkose
Mollusken	Mytilus	„	1,0	unvollständige Narkose
Würmer	Nephelis	„	1,0	völlige Narkose
Würmer	Nereis	„	1,0	unvollständige Narkose
	Gonionemus (Meduse)	Loeb u. Wasteneys (386)	1,7	

[1]) Bei künstlicher Durchspülung des Frosches mit Blut oder Kochsalzlösung (681) oder bei Einwirkung auf das isolierte Rückenmark (680).

Auch der vergleichende Wert dieser Daten ist jedoch nur ein beschränkter, einmal weil, wie die Untersuchungen Tissots wieder lehren, der Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Gewebe auch ein unvollkommener ist, so daß bei gleichem Narkotikumgehalt des Blutes eine ganz verschiedene Narkosetiefe erreicht werden kann, und zweitens, weil gerade beim Chloroform der größte Teil in den Blutkörperchen enthalten ist und daher von der Zahl der letzteren abhängen muß, während, wie Overton (484, S. 98) mit Recht bemerkt, für den Übertritt in die Gewebe im wesentlichen nur der Gehalt des Plasmas in Betracht kommt. Ein Vergleich des Narkotikumgehaltes des Blutes der Säugetiere mit dem des Atemwassers der Wassertiere wäre vollkommen unzulässig, da die Verteilung zwischen Zellsubstanz und Blut jedenfalls eine ganz andere ist als die zwischen Zellsubstanz und Wasser.

Durch alle diese Einschränkungen dürfte der bedingte Wert der voranstehenden Zusammenstellungen zur Genüge charakterisiert sein.

Kohlensäure.

Ein besonderes Interesse beansprucht die vergleichende Wirkung der Kohlensäure als eines sozusagen physiologisehen, weil ständig im Organismus selbst gebildeten narkotischen Giftes. Bert (56) hat eine größere Zahl von vergleichenden Angaben über die Größe des letalen Prozentgehaltes der Atmungsluft an Kohlensäure angestellt, die ihn zu allerlei sonderbaren Schlußfolgerungen führten; so sollte ein Tier einen um so höheren Kohlensäuredruck zu ertragen vermögen, je mehr Sauerstoff es aus der umgebenden Atmosphäre aufgezehrt hat, und so sollten vor allem die Kaltblüter bereits bei viel niedrigerem Kohlensäuregehalt der Atmungsluft unterliegen. Diese befremdlichen Ergebnisse erklären sich jedoch in einfacher Weise aus der von Bert angewendeten Versuchsmethodik, welche die Dauer der Einwirkung gänzlich unberücksichtigt ließ. Er verfuhr nämlich in der Weise, daß er die Versuchstiere in einen abgeschlossenen Raum brachte, der so viel Sauerstoff enthielt, daß der Tod nicht durch Sauerstoffmangel erfolgen konnte, und bestimmte den Prozentgehalt der allmählich durch die Atmung des Tieres angesammelten Kohlensäure, bei welchem der Tod eintrat. Selbstverständlich mußte der toxische Kohlensäuredruck um so rascher erreicht werden, je größer die Intensität des Gaswechsels war; da nun die Giftwirkung nicht bloß von der Größe des Kohlensäuregehaltes der Luft, sondern, wie

oben auseinandergesetzt (vgl. S. 29), wegen der unvermeidlichen Störungen des Stoffwechsels auch von der Dauer der Einwirkung abhängt, so konnte ein um so höherer Kohlensäuredruck ertragen werden, je rascher sein Ansteigen erfolgte, und auch die Aufzehrung des Sauerstoffs mußte der Intensität des Gaswechsels parallel gehen. So erfolgte der Tod der Warmblüter meist nach wenigen Stunden bei einem Kohlensäuregehalt von meist 20—30 $^0/_0$, während die Kaltblüter in der Regel erst nach einer Reihe von Tagen, dann aber bereits bei erheblich geringerem Kohlensäuregehalt zugrunde gingen. Über die vergleichende Giftigkeit der Kohlensäure erfahren wir aber durch diese Versuche gar nichts.

In der Tat sah Winterstein (669) Frösche, die von vornherein in eine Atmosphäre von hohem Kohlensäuregehalt gebracht wurden, selbst bei 50 $^0/_0$ CO_2 erst nach einigen Stunden völlig gelähmt werden und bei 25 $^0/_0$ selbst innerhalb 12—30 Stunden noch keine völlige Narkose zeigen. Bei den Fischen andererseits, deren Resistenz gegen die Wirkung der Kohlensäure mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen ist (Literatur bei Winterstein, 676 u. 678, S. 135), haben verschiedene Autoren aus dem großen, zur Herbeiführung einer völligen Lähmung oder des Todes erforderlichen Kohlensäuregehalt des Wassers auf eine besondere Widerstandsfähigkeit schließen zu dürfen geglaubt, ohne zu bedenken, daß infolge des großen Absorptionskoeffizienten des Wassers der für die Aufnahme des Giftes natürlich allein maßgebende Kohlensäuredruck bei niedriger Temperatur nur ebenso groß oder sogar noch geringer ist als dem gleichen Gehalt der Luft an Kohlensäure entsprechen würde. Bestimmt man, wie dies Winterstein (676) getan hat, direkt die lähmend wirkende Kohlensäuretension, so findet man sie bei Fischen sogar auffällig niedrig. So tritt eine völlige Lähmung bei Perca schon bei einem Kohlensäuredruck des Wassers ein, der einem Gehalt der Atmungsluft von nur 8—9 $^0/_0$ entsprechen würde, bei Leuciscus bei 11—14 $^0/_0$ und nur bei Carassius erst bei mehr als 30 $^0/_0$. Es scheinen hier also jedenfalls sehr große individuelle Differenzen vorzuliegen.

Im übrigen hat Overton (484, S. 144) darauf hingewiesen, daß ebenso wie dies bereits für die dampfförmigen Narkotika, wie Äther oder Chloroform dargetan wurde, auch bei der Kohlensäure die Körpertemperatur für die narkotische Konzentration von großer Bedeutung sein muß, da bei gleichem Kohlensäuredruck um so mehr Kohlensäure von den Zellen aufgenommen werden wird,

je niedriger die Körpertemperatur ist. Demgemäß wäre ein Eintritt der Narkose bei niedrigerem CO_2-Druck für die Kaltblüter eigentlich das theoretisch zu Erwartende, ebenso wie bei der Narkose mit flüchtigen Stoffen.

Für Kaulquappen fand Overton als narkotische Grenzkonzentration 0,048 Gew.-%, was einem CO_2-Gehalt der Atmungsluft von etwa 26% entsprechen würde. Ein ähnlicher Wert (ca. 20%) berechnet sich auch aus den von Winterstein (673) an Medusen (Rhizostoma) angestellten Versuchen. Doch scheint gerade bei der Kohlensäure in weitestgehendem Maße eine Anpassung an sehr hohe Konzentrationen möglich zu sein, wie insbesondere aus den Angaben von Weinland (663) hervorgeht, daß die an den hohen CO_2-Druck der normalen Umgebung gewohnten Spulwürmer auch außerhalb des Körpers in einer mit Kohlensäure unter Atmosphärendruck gesättigten (!) Kochsalzlösung am längsten am Leben erhalten werden können.

Von sonstigen vergleichenden Angaben über Narkotika sei noch erwähnt, daß nach Kschischkowski (344) eine 0,3—0,6%ige Lösung von Chloralose geeignet ist, Narkose bei verschiedenen wirbellosen Tieren herbeizuführen, wie der Verfasser an Würmern (Sipunculus nudus, Pontobdella muric., zwei Arten von Nemertinen, sechs Arten von Anneliden) und Mollusken (Pholas dactylus) feststellen konnte. — Diehl (151) hebt hervor, „daß die Disulfone fast in derselben Verdünnung und in fast derselben Zeit eine gleiche Wirkung auf Frösche ausüben wie auf Kaulquappen“, wenn sie in beiden Fällen dem umgebenden Wasser zugesetzt werden.

Sehen wir ab von der Kohlensäure, die schon wegen ihrer geringen narkotischen Kraft beträchtlichere Unterschiede der wirksamen Konzentrationen aufweist, und überdies auch als Säure und als normales Stoffwechselprodukt eine Sonderstellung einnimmt, so lehrt eine Durchsicht der in den vorangehenden Tabellen zusammengestellten Daten eine von den älteren Anschauungen aus sicher unerwartete Übereinstimmung der narkotischen Konzentrationen, die im allgemeinen nur zwischen zwei oder drei Oktaven schwanken, eine Übereinstimmung, die um so überraschender wirkt, wenn man die eingangs genugsam auseinandergesetzte Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit berücksichtigt, für verschiedene Organismen einen streng vergleichbaren Maßstab des Narkose-

grades zu erhalten. Gäbe es einen solchen, so würden die Schwankungen der narkotischen Konzentrationen vielleicht noch innerhalb viel engerer Grenzen liegen, ja für die meisten Organismen vielleicht das Bereich der auch individuell nachweisbaren Schwankungen nicht nennenswert übersteigen. Diese Tatsache ist sicher von großem allgemein-physiologischen Interesse; sie beweist, daß die Narkotika nicht bloß, wie dies schon Bernard hervorhob, qualitativ, sondern auch quantitativ ein „Reagens auf die lebendige Substanz" darstellen, und legt in gleicher Weise Zeugnis ab für die Einheitlichkeit der Nervenfunktionen wie für jene des Wirkungsmechanismus der Narkotika.

Andererseits haben jedoch wieder genauer durchgeführte vergleichende Studien der narkotischen Grenzkonzentrationen in einzelnen Fällen zur Feststellung von Differenzen geführt, die wegen ihrer Gesetzmäßigkeit ein theoretisches Interesse besitzen und deren mögliche Erklärung uns später noch zu beschäftigen haben wird (vgl. Teil II, C, 4). Die früher sehr verbreitete, auch von Overton (482) in einer älteren Arbeit noch vertretene Auffassung, daß die Empfindlichkeit der Organismen mit ihrer Entwicklungshöhe wachse, hat, wie die Zusammenstellungen lehren, in dieser Allgemeinheit durchaus keine Bestätigung erfahren, da viele Narkotika auf Tiere der verschiedensten Klassen bei gleicher Konzentration lähmend wirken. Doch sind in der Tat Beobachtungen gemacht worden, die eine Änderung in der Wirksamkeit bestimmter Stoffe mit der phylogenetischen und ontogenetischen Entwicklung zu erweisen scheinen. Besonders bemerkenswerte Versuche dieser Art hat Fühner (207) angestellt: Während der Äthylalkohol, wie aus der entsprechenden Tabelle ersichtlich, in den verschiedenen Tierreihen im großen und ganzen die gleiche Wirksamkeit aufweist, nimmt die Empfindlichkeit für Heptylalkohol deutlich mit der fortschreitenden Entwicklung des Zentralnervensystems zu, so daß er z. B. für den Fisch Cyclopterus dreimal so giftig (d. h. bereits bei einem Drittel der Konzentration wirksam) ist wie beim Wurm Convoluta.

Analoge Beobachtungen wie die Fühners für die phylogenetische Entwicklung hat Vernon (624) für die ontogenetische Entwicklung angestellt. Er untersuchte die Wirksamkeit einer Anzahl Narkotika an Kaulquappen (R. temporaria) von verschiedenem Lebensalter und konnte gewisse Gesetzmäßigkeiten in der Änderung der Empfindlichkeit der Tiere gegenüber einzelnen

Stoffen beobachten. Während z. B. die narkotische Konzentration des Propylalkohols für Kaulquappen bei zunehmendem Lebensalter ($^1/_2$—83 Tage) ungefähr die gleiche blieb, sank sie für die niederen Glieder der homologen Reihe (Methyl- und Äthylalkohol) bedeutend ab und stieg für die höheren Glieder bedeutend an, so daß die relative Giftigkeit der Alkohole der homologen Reihe sich mit dem Alter der Tiere immer mehr zugunsten der niederen Glieder verschob (also gerade das Gegenteil von dem, was Fühner für die verschiedenen Klassen der tierischen Stufenleiter gefunden hatte). Während das Verhältnis der narkotischen Konzentrationen von Methyl- und Oktylalkohol für $^1/_2$ Tag alte Tiere 28000 : 1 betrug, war es bei den 40 und 83 Tage alten Tieren nur mehr 8200 : 1. Ähnliche Änderungen wie bei den Alkoholen zeigten auch die narkotischen Konzentrationen der Urethane; bei den Ketonen hingegen nahm die Empfindlichkeit mit dem Lebensalter bei den einzelnen Gliedern der Reihe ziemlich gleichmäßig zu, ebenso beim Paraldehyd und Äther, während sie beim Chloroform und Chloralhydrat wieder umgekehrt mit dem Alter absank, so daß die narkotische Konzentration für das Chloroform bei 17 Tage alten Tieren dreimal so groß war wie bei $^1/_2$ Tag alten. — Auch das Verhältnis der narkotischen Konzentration zu der letalen variierte nach Vernon außerordentlich mit dem Alter der Tiere, und zwar wiederum verschieden für die einzelnen Glieder der homologen Reihe. Während bei 2 Tage alten Tieren für den Methylalkohol narkotische und irreversibel toxische Konzentrationen nahezu zusammenfielen, war die letztere für den Oktylalkohol etwa 50 mal so hoch. Bei den 80 Tage alten Tieren änderte sich dagegen dieses Verhältnis nur von 1,4 für Methylalkohol auf 6,5 für Oktylalkohol.

Alle diese Beobachtungen lehren, daß der Einheitlichkeit des Wirkungsmechanismus der Narkose, wie sie in der Übereinstimmung der Größenordnung der narkotischen Konzentrationen zutage tritt, doch auch wieder eine Beeinflussung durch eine Reihe verschiedenartiger Faktoren entgegenstehen muß.

2. Narkose verschiedener Organe.

Gehen wir nun nach Betrachtung der Allgemeinnarkose oder Narkose der nervösen Zentralorgane zu einer solchen anderer Organe über, so kann es sich aus den eingangs angeführten Gründen hier gleichfalls, und zwar in noch viel höherem Grade lediglich um eine

Untersuchung der Größenordnung der narkotischen Konzentrationen des umgebenden Mediums handeln; inwieweit den letzteren auch solche im Inneren der Gewebszellen entsprechen, bzw. etwaige Unterschiede in der „Empfindlichkeit" der Organe auf Unterschiede in der Aufnahmefähigkeit für die einzelnen Narkotika zurückführbar erscheinen, soll erst an anderer Stelle besprochen werden.

Wie schon erwähnt (S. 30), hat Bernstein (52) am Frosche nachgewiesen, daß bei völliger Narkose der nervösen Zentralorgane Nerven und Muskeln noch keine stärkere Beeinträchtigung ihrer Erregbarkeit aufzuweisen pflegen, und es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Beobachtungen auch für die höheren Wirbeltiere zutreffen. Demgegenüber behauptete Krukenberg (343), daß die Narkotika bei verschiedenen wirbellosen Tieren überhaupt nur auf die Muskulatur wirken und gar keinen Verlust der Sensibilität herbeiführen. Diese Behauptung stützte er auf einige am Blutegel angestellte Versuche mit lokaler Applikation der Narkotika auf einzelne Körperstrecken. Er brachte das durch eine Ligatur abgeschnürte Stück eines Tieres in mit Chloroform oder Äther gesättigtes Wasser und beobachtete, daß eine lokale Starre der Muskulatur auftrat; sie büßte ihre Erregbarkeit vollkommen ein, während die elektrische Reizung dieser Teile Bewegungen der nicht gelähmten Abschnitte auslöste, so daß also „die Muskeln in dem chloroformierten oder ätherisierten Wasser früher totenstarr werden als die Sensibilität und die Fortleitung der Erregung zum Schwinden gebracht werden" (S. 86). In einem weiteren Versuche wurde das Mittelstück eines Wurmes durch lokale Einwirkung von Äther- oder Chloroformwasser starr gemacht; der Blutegel zeigte dann volle Beweglichkeit und Koordination des Vorder- und Hintertieres, die durch das steife, tote Mittelstück voneinander gesondert waren, so daß also die Leitung unversehrt hindurchging. Auch bei Synapta würde als erstes Zeichen der Äther- oder Chloroformwirkung Muskelstarre eintreten und für eine Beeinflussung der Zentralapparate „kein Beweis vorliegen" (S. 127). Schon die einfachste Überlegung lehrt die Leichtfertigkeit dieser Argumentation. Denn daß bei lokaler Applikation hoch konzentrierter Lösungen die oberflächlichen Gewebe abgetötet werden konnten, während das geschützt im Inneren liegende Bauchmark zunächst noch seine Erregbarkeit bewahrte, ist wohl ebensowenig ein Beweis für die Richtigkeit der Krukenbergschen Auffassung wie das

zweifellos durch Stromschleifen vorgetäuschte Erhaltenbleiben der Sensibilität starrer Muskeln. Hätte Krukenberg Injektionsversuche, von denen er behauptete, sie „lehrten in unreiner Form nichts anderes, als was sich bei beschriebener Versuchsanordnung prägnant beweisen läßt" (S. 89), in etwas sorgfältigerer Weise angestellt, so hätte er sich von der Unrichtigkeit seiner Theorie überzeugen können.

In der Tat konnten Guillebeau und Luchsinger (236) bei Wiederholung der Krukenbergschen Versuche mit Injektion von Chloral oder Alkohol in das durch zwei Ligaturen abgeschnürte Mittelstück von Blutegeln zeigen, daß zunächst dieser Teil sein Reaktionsvermögen auf Reize verliert, während die auf ihn einwirkenden Reize die normalen Stücke noch zu erregen vermögen und auch umgekehrt dort applizierte Reize das Mittelstück zu Bewegungen veranlassen können, in welchem daher offenbar zunächst die Zentralorgane ihre Reflexfunktion verloren haben, während Sensibilität und Motilität des Hautmuskelschlauches vorerst noch erhalten waren. Auch beim Wasserkäfer und beim Krebs sahen diese Autoren in Äthernarkose zuerst die Spontaneität, dann die Reflexerregbarkeit verloren gehen, zu einer Zeit, in der das Herz noch schlug und die Muskeln selbst noch gut erregbar waren, mithin ein Verhalten, das durchaus mit dem der höheren Tiere übereinstimmt. Auch Fürst (210) konnte feststellen, daß Alkohol und Äther bei den Würmern zunächst auf das Zentralnervensystem lähmend wirken, indem sowohl beim Regenwurm wie beim Blutegel zu einer Zeit, in der spontane Beweglichkeit und Reflexerregbarkeit erloschen sind, direkte (elektrische oder mechanische) Reizung des Hautmuskelschlauches noch kräftige Kontraktionen der betreffenden Stellen hervorruft.

Schließlich sei erwähnt, daß nach Tirala (586) bei tiefer, selbst tödlicher Narkose (Chloroform, Äther, Alkohol) des Zentralnerven; systems noch Netzhautströme vom Froschauge ableitbar sind- erst höhere Konzentrationen bringen auch sie zum Verschwinden.

Mithin dürften ganz allgemein die nervösen Zentralorgane ihre Funktion bei einer niedrigeren Konzentration des Narkotikums im umgebenden Medium einstellen als die peripheren Organe. Doch fehlt es bisher an Versuchen, die eine quantitative Vergleichung unter einigermaßen gleichartigen Bedingungen ermöglichen würden. Für den Muskel liegen die narkotischen Konzentrationen zweifellos beträchtlich höher als für die Zentralorgane. So sah Waller (643)

die elektrische Erregbarkeit von Froschsartorien erst bei 0,1 Gew.-% Chloroform, 0,9 % Äther und 4,6 % Alkohol erlöschen, Werte, die etwa 3—6 mal so hoch sind als die narkotischen Grenzkonzentrationen für Kaulquappen nach Overton; den gleichen Wert für Äthylalkohol hat auch Verzár (634) erhalten. Am Froschherzen hat Diebella (150) die minimalen, Herzstillstand erzeugenden Dosen verschiedener Narkotika bestimmt. Er fand unter anderem für Chloroform 0,13, für Äther 2,8, für Alkohol 9,4, für Äthylurethan 2,2 Gew.-%. Bei der glatten Muskulatur des isolierten Kaninchendarms würden nach Kuno (347) 3,7 Gew.-% Äthylalkohol völlige Lähmung bewirken.

In Hinsicht auf die Lipoidtheorie hat Choquard (126) die zur Aufhebung der elektrischen Erregbarkeit erforderlichen Minimalkonzentrationen verschiedener Narkotika am quergestreiften Muskel und am Herzmuskel vergleichend untersucht und hierbei auffällige, und zwar für die einzelnen Narkotika in entgegengesetzter Richtung sich ändernde Differenzen in der bei beiden Muskelarten zur Lähmung erforderlichen Konzentration gefunden, die uns später noch beschäftigen werden (vgl. II. Teil, Kap. C, IV, 5, b). Auch seine Werte sind für Äther, Alkohol und Urethan etwa 3—7 mal so hoch wie die Overtonschen. Vernon (619) kam bei Vergleichung der Konzentrationen homologer Alkohole, die erforderlich sind, um die Konzentrationshöhe des isolierten Schildkrötenherzens auf die Hälfte herabzusetzen, mit den Overtonschen Werten der Konzentrationen für Kaulquappen zu dem Ergebnis, daß das Verhältnis der Wirkungsstärken nicht konstant ist, sondern aus unbekannten Gründen die niederen Alkohole für das Zentralnervensystem der Kaulquappen relativ giftiger sind als für das Herz, während die höheren auf beide ziemlich gleich stark wirken. 1 Teil Chloroform würde nach Vernon (618) in seiner Wirkung auf das Schildkrötenherz 25 Teilen Äther und 140 Teilen Äthylalkohol entsprechen.

Nach Tirala (586) kommt bei Narkose des Auges die Belichtungsschwankung des Netzhautstromes stets früher zum Verschwinden als die Verdunkelungsschwankung, was der Verfasser auf eine ungleiche Empfindlichkeit der Zapfen und der Stäbchen zurückzuführen sucht.

Auffällig groß scheint die Resistenz der flimmernden und der amöboid beweglichen Zellen gegen Narkotika zu sein. So würden nach Breyer (93) 13,6 Gew.-% Äthylalkohol erst

nach 25 Minuten einen Stillstand des Flimmerepithels beim Frosch herbeiführen, und nach Hamburger (242) sogar 20 % Äthylalkohol zur Lähmung der Phagocytose weißer Blutkörperchen erforderlich sein.

Auch die einzelligen Organismen und die Pflanzenzellen würden nach den allerdings durch nähere Belege meist nicht erhärteten Angaben von Overton (484) meist um das vielfache (6—12fache) höhere Konzentrationen zu ihrer Narkose erfordern als die Kaulquappen. So erklärt sich in einfacher Weise die Angabe von Kisch (321), daß die bei niedrigem Sauerstoffdruck bzw. anoxybiotisch lebenden Protozoen Spirostomum und Opalina überhaupt nicht narkotisierbar seien. Denn diese von der vorgefaßten Meinung der Erstickungstheorie der Narkose ausgehende Behauptung gründet sich lediglich auf die Beobachtung, daß Alkohol hier erst dann deutlich lähmende Wirkungen hervorruft, wenn er irreversible Zellschädigungen vermutlich durch Wasserentziehung bewirkt. Hätte Kisch seine Versuche auch auf andere in geringer Konzentration wirksame Narkotika ausgedehnt, so hätte er zweifellos hier ebenso gut eine Narkotisierbarkeit beobachten können, wie sie von Winterstein (679) für die total anoxybiotisch lebenden Askariden festgestellt wurde.

Die Narkose der Pflanzen soll später in einem gesonderten Abschnitt behandelt werden; hier sei nur erwähnt, daß es überhaupt keinen Sinn hat, von den zur „Narkose von Pflanzenzellen" erforderlichen Konzentrationen zu sprechen, weil, wie wir sehen werden, die einzelnen Funktionen des pflanzlichen Organismus bei ganz verschiedenen Konzentrationen desselben Narkotikums beeinflußt werden, und die Feststellung der narkotischen Konzentration daher ganz von der Funktion abhängt, die als Maß des Narkosegrades verwendet wird.

3. Narkose verschiedener Zellfunktionen.

Damit sind wir bei der auch für die tierischen Zellen gültigen, theoretisch bedeutungsvollen Tatsache angelangt, daß nicht bloß die verschiedenen Organismen und die verschiedenen Organe desselben Organismus, sondern auch die verschiedenen Funktionen derselben Zelle durch die Narkose in ungleichem Maße beeinflußt werden. Diese Tatsache erklärt, wie schon früher (vgl. S. 29) betont, die sogenannte „Verstärkung der Narkose" bei längerer Einwirkung, nämlich das Auftreten wachsender und oft irreversibler

Schädigungen, die aber in Wahrheit gar nichts mit dem Wesen der Narkose zu tun haben, sondern lediglich eine Folge der Störung in dem harmonischen Zusammenwirken der einzelnen Zellmechanismen darstellen, wie sie begreiflicherweise aus der ungleichen Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener Prozesse resultieren muß, die unter normalen Bedingungen genau aufeinander abgestimmt sind. Diese Erscheinung ist bisher nur in wenigen Fällen, vor allem in Hinsicht auf die Erstickungstheorie der Narkose zum Gegenstand spezieller Untersuchungen gemacht worden, auf die wir daher auch bei Erörterung dieser Frage näher eingehen werden (vgl. II. Teil. Kap. B, 4, a).

Hier seien nur als Beispiele angeführt, daß nach den Untersuchungen von Warburg (645) und Loeb und Wasteneys (385, 386) die Narkotika in Konzentrationen, in welchen sie die Furchung von Seeigeleiern vollständig unterdrücken (Konzentrationen, die für die Alkohole nach Fühner (199), mit den Overtonschen Narkosewerten für Kaulquappen sehr gut übereinstimmen), die Oxydationsprozesse in den Seeigeleiern nur wenig herabsetzen, und daß nach Loeb und Wasteneys Chloroform die Reaktion auf chemische Reize bei Fundulusembryonen in einer Konzentration zum Verschwinden bringt, welche die Oxydationsgeschwindigkeit unbeeinflußt läßt. In analoger Weise ruft Alkohol nach Winterstein (680) in einer Konzentration, in der die Reflexerregbarkeit des isolierten Froschrückenmarks gänzlich aufgehoben wird, keine Herabsetzung, ja meist sogar eine leichte Steigerung der Oxydationsprozesse hervor, und eine Konzentration, welche die assimilatorische Tätigkeit grüner Pflanzen völlig, meist sogar irreversibel vernichtet, läßt, wie schon Cl. Bernard (51) gefunden hat, die Atmung noch gänzlich unbeeinflußt (vgl. auch Abschnitt D. 3, c).

Durch gleiche Narkotikumkonzentrationen wird das Wachstum von Hefezellen stärker gehemmt als ihr Gärungsvermögen (Kisch, 320), das Wachstum von Bakterien (Vibrio Metschnikoff) etwas stärker als ihre Atmungstätigkeit (Meyerhof, 437). Andererseits besteht, wie wir noch sehen werden, nach den Untersuchungen von (Warburg und) Usui (612) eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Narkotikumkonzentrationen, die eine Hemmung der Oxydationsprozesse in ganz verschiedenartigen Zellen bewirken; so liegen z. B. die eine annähernd gleiche Oxydationshemmung (um 40—80 %) bewirkenden Konzentrationen für Vibrio Metschnikoff, für Vogelbluterythrocyten, für die Leberzellen der Maus und

für das Zentralnervensystem des Frosches beim Äthylurethan zwischen 3 und 4, beim Propylurethan zwischen 1 und 1,5 $^0/_0$, und ebenso stimmen diese oxydationshemmenden Konzentrationen nach den Untersuchungen von (Warburg und) Dorner (154) auffällig mit jenen überein, die eine Hemmung der Gärung in lebenden Hefezellen bewirken.

Narkose enzymatischer Prozesse. Nicht bloß die Allgemeinheit, mit der die Wirkung der Narkotika sich auf alle Formen der lebendigen Substanz erstreckt, veranlaßten Bernard sie als „ein wahres Reagens des Lebens" zu bezeichnen, sondern auch der Umstand, daß diese allgemeine Wirkung ausschließlich auf die lebendige Substanz beschränkt zu sein und die außerhalb der Zellen sich abspielenden Vorgänge unbeeinflußt zu lassen schien (51, S. 277). Denn während Bernard als erster die Narkose geformter Fermente, nämlich die Hemmung der alkoholischen Gärung bei lebenden Hefezellen nachweisen konnte, fand er die Wirkung der gelösten diastatischen und invertierenden Fermente unbeeinflußt oder sogar verstärkt, und gründete darauf die Unterscheidung von narkotisierbaren protoplasmatischen oder lebenden und nicht-narkotisierbaren, nicht-protoplasmatischen und nicht an das Leben gebundenen Fermenten (a. a. O.).

Diese Auffassung ist lange Zeit die allgemein herrschende gewesen, und besonders Salkowski (531, 532) empfahl das Chloroformwasser als ein Mittel, um unter Ausschluß von Protoplamaund Bakterienwirkung Fermente in den Geweben aufzusuchen, da das Chloroform „alle durch die Lebenstätigkeit von Mikroorganismen bedingten Fermentationsvorgänge, so die alkoholische Gärung, die ammoniakalische Harnstoffgärung, die fermentative Spaltung der Hippursäure, die Milchsäuregärung, die bakteritische Eiweißfäulnis, verhindere, während es die Wirkung der nicht organisierten, löslichen Fermente — Enzyme — also z. B. die Wirkung des Speichelfermentes, des Pepsins, des Trypsins, Invertins, der Diastase usw. nicht stört".

Obwohl sich nun bald herausstellte, daß diese Ansicht keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen könne, und mehrfach ein schädigender Einfluß der Narkotika auch auf gelöste Fermente beobachtet wurde (so von Salkowski selbst (533) für Pepsin und Labferment, von Fokker (175) für Pepsin und Diastase, von Treyer (608) für Invertin, Diastase, Emulsin, Pepsin, Trypsin, von Kaufmann (313) für Trypsin usw.), so dachte doch niemand daran

diese hemmende Wirkung der Narkotika, die auf ihre Reversibilität gar nicht untersucht wurde, mit der narkotischen Wirkung auf die lebendige Substanz in Zusammenhang zu bringen. Doch hat schon 1899 Linossier (379) beobachtet, daß das wichtige die Wirkungsstärke der Narkotika beherrschende Gesetz der homologen Reihen, das uns später noch ausführlich zu beschäftigen haben wird, auch für die hemmende Wirkung der Alkohole auf die Fermente (Pepsin, Trypsin, Lab, Invertase) gilt, und Schöndorff und Victorow (544) konnten feststellen, daß die durch 70—80%igen Alkohol erzeugte völlige Lähmung des die Verzuckerung von Glykogen bewirkenden diastatischen Fermentes in Leber und Muskeln selbst nach mehrtätiger Einwirkung (bei niedriger Temperatur) vollkommen reversibel ist. Eine besonders intensive, in der Größenordnung der Konzentration den narkotischen Wirkungen auf die lebenden Gewebe ziemlich nahekommende Hemmung von Fermentwirkungen haben für die im Nierenextrakt enthaltene Katalase Neilson und Terry (465) beobachtet (2% Chloralhydrat setzte die Menge des entwickelten Sauerstoffs um 50, 5% Urethan um etwa 40% herab), und daraus auf eine Beziehung zwischen der Herabsetzung der enzymatischen Fähigkeiten der Gewebe und dem Mechanismus der Narkose geschlossen. Eine größere Bedeutung hat diese Frage jedoch erst gewonnen, als in später noch genauer zu erörternden Arbeiten vom Standpunkte der Theorie der Narkose aus die hemmende Wirkung der Narkotika auf die Oxydasen und Oxydone der tierischen Gewebe von Vernon (620—623, 625) und von Batelli und Stern (33, 34) untersucht, und die Beeinflussung der bei Erhaltung und nach Vernichtung der Gewebsstruktur zu beobachtenden Oxydationshemmung durch die Narkotika von Warburg und seinen Schülern vergleichend studiert wurde.

Besonders die letzteren Untersuchungen, durch die, ähnlich wie bei der Gewinnung der Zymase durch Buchner für die Hefegärung, so für die Erscheinungen der Gewebsatmung der erste sichere Schritt zur Erkenntnis ihrer fermentativen Natur unternommen wurde, sind, wie wir noch sehen werden von größter theoretischer Bedeutung. Die Entdeckung, daß die Narkotika, wie in der lebenden Zelle, so bei höherer Konzentration auch in leblosen Extrakten die Gärungs- und Atmungsvorgänge zu hemmen vermögen (Warburg und Wiesel, 658, Dorner, 154, Warburg, 655), daß also hier keine qualitativen, sondern nur quantitative Unter-

schiede vorzuliegen scheinen, in dem Sinne, daß „die Struktur die Fermente der arbeitliefernden Reaktionen gegenüber indifferenten Narkotika empfindlicher macht“ (Warburg, 655), läßt besonders in Zusammenhang mit der weiteren Beobachtung, daß auch dem Lebensgeschehen völlig fremde chemische Prozesse, wie die Verbrennung von Oxalsäure an Blutkohle (Warburg, 654) oder gar die Wasserstoffsuperoxydzersetzung des kolloidalen Platins (Meyerhof, 439) gemäß dem Gesetz der homologen Reihen und in zum Teil reversibler Weise durch die Narkotika gehemmt werden, die Hoffnung berechtigt erscheinen, gerade durch das Studium der Narkose einen tieferen Einblick in das physikalisch-chemische Getriebe des Zellebens zu gewinnen.

D. Spezielle narkotische Wirkungen von allgemein-physiologischem Interesse.

I. Nervensystem.

1. Zentralorgane.

Von den Wirkungen der Narkotika auf das Zentralnervensystem sind die erregenden und die Frage nach ihrem Ursprung bereits Gegenstand der Erörterung gewesen (vgl. S. 14, 18), ebenso wie (im vorangehenden Abschnitt) das Problem der vorzugsweisen Wirksamkeit der Narkotika auf dieses Organsystem, ein Problem, dem wir auch später, bei Besprechung der verschiedenen Narkosetheorien noch mehrfach begegnen werden. Hier haben wir uns noch kurz mit der Erscheinung zu beschäftigen, daß die Narkotika auch innerhalb der Zentralorgane ihre Wirkung nicht gleichmäßig auf alle Teile erstrecken und auch in den anatomisch zusammengehörigen Abschnitten die verschiedenen physiologischen Mechanismen in ungleicher Weise beeinflussen.

a) Beeinflussung verschiedener Zentralorgane.

Die Tatsache, daß die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems nicht in gleichem Ausmaße von der Wirkung der Narkotika betroffen werden, ist natürlich schon längst bekannt, da ja auf dem Erhaltenbleiben der Tätigkeit der Atemzentren bei im übrigen völliger Lähmung des Empfindungsvermögens und der Reflextätigkeit überhaupt die Anwendbarkeit der Narkose in der Heilkunde beruht. Aber auch die übrigen Zentren werden nicht sämt-

lich gleich schnell, d. h. durch die gleiche Konzentration gelähmt, wie schon aus dem primären Schwinden der bewußten Sensibilität beim Menschen zu Beginn der Narkose hervorgeht. Vor langem bereits hat Witkowski (689) für die Wirkung des Morphins auf den Frosch einen völligen Parallelismus mit den Folgen sukzessiver Abtragung der einzelnen Hirnteile feststellen wollen, eine schematisierende Angabe, die bezüglich der Schilderung der letzteren Wirkungen den Tatsachen durchaus nicht gerecht wird. Jedenfalls ist aber schon beim Frosch die bei den höheren Tieren und beim Menschen allgemein bekannte Tatsache feststellbar, daß in der Narkose zuerst die Tätigkeit des Gehirns und die spontanen Bewegungen und erst später die Reflextätigkeit des Rückenmarks zum Stillstand kommt. Bezüglich des Atemzentrums scheint das Verhalten beim Frosch unter verschiedenen Bedingungen zu wechseln; häufig sieht man die Atmung schon lange vor Erlöschen der Reflexerregbarkeit aufhören; doch gibt Krogh (342) an, daß sich mit Äthylurethan in entsprechender Dosierung beim Frosch eine tagelang anhaltende Narkose erzielen lasse, bei der die spontanen Bewegungen erlöschen, die Reflexerregbarkeit, wenn nicht aufgehoben, so doch auf ein Minimum reduziert ist, die Atembewegungen aber erhalten bleiben. Beim Warmblüter ist jedenfalls das Atemzentrum fast regelmäßig der zuletzt von der Narkose gelähmte Teil, was Schleich (540, S. 128) (und wohl auch andere Autoren) zu der Auffassung führte, daß die toxischen Wirkungen der Narkotika in umgekehrtem Verhältnis zu dem entwicklungsgeschichtlichen Alter der einzelnen Hirnteile stehen; die „ältesten Bezirke", Herz und Atmung, würden zuletzt betroffen werden, zuerst dagegen die „jüngsten Zonen des Bewußtseins".

Auch die einzelnen Narkotika beeinflussen, wie z. B. Storm van Leeuwen (572) für Chloroform und Äther gezeigt hat, die verschiedenen Zentren nicht in der gleichen Reihenfolge. Schließlich sei noch erwähnt, daß Stefanowska (565) beim Studium der später noch zu erörternden histologischen Veränderungen, die nach ihr und anderen Autoren die Ganglienzellen des Gehirns unter dem Einfluß der Narkose aufweisen würden (Varikositätenbildung der Dendriten), eine verschiedene Lokalisation derselben in den einzelnen Teilen des Gehirns festgestellt haben will, die aber, ganz abgesehen von ihrer problematischen Natur, jedenfalls keinerlei Beziehungen zu den physiologischen Erscheinungen erkennen ließ.

Ganz analoge Verhältnisse wie bei den Wirbeltieren scheinen auch bei den Wirbellosen vorzuliegen. Guillebeau und Luchsinger (236) sahen, wie schon erwähnt (S. 43), bei Äthernarkose von Blutegeln, Wasserkäfern und Krebsen (in 1% Ätherbad) stets zuerst die spontanen Bewegungen und erst später die Reflexerregbarkeit erlöschen. Auch hier zeigen die einzelnen Zentren bemerkenswerte Unterschiede in ihrer Resistenz. So verliert der Blutegel zuerst die Herrschaft über die Saugnäpfe, während die Schwimmbewegungen noch gut erhalten sind. Die Reflexerregbarkeit erlischt merkwürdigerweise zuerst im mittleren Abschnitt des Körpers, zu einer Zeit, in der die Endstücke noch gut erregbar sind und auch (durch das gelähmte Mittelstück hindurch) noch untereinander in leitender Verbindung stehen. Beim Krebs tritt nach Verschwinden der spontanen Bewegungen ein solches der Atembewegungen ein, während die Schwanzreflexe noch vorhanden sind. Die Verfasser suchen diese Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit zum Teil auf das verschiedene entwicklungsgeschichtliche Alter der Mechanismen, zum Teil auf deren verschieden große physiologische Bedeutung und ungleiche Kompliziertheit des Aufbaues zurückzuführen.

b) Beeinflussung verschiedener nervöser Mechanismen.

Nicht minder bemerkenswert als die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zentralorgane ist jene, welche die verschiedenen Mechanismen des nämlichen Abschnittes des Zentralnervensystems gegenüber der Narkose bekunden. Auf diese Tatsache scheint zuerst Flourens (173) aufmerksam gemacht zu haben, der beobachtete, daß in Äthernarkose die Durchschneidung der Hinterstränge keine Schmerzäußerungen hervorrief, während die Durchschneidung der Vorderstränge noch leichte Zuckungen auslöste; er schloß daraus auf ein früheres Verschwinden der Sensibilität vor der Motilität. Auch die eben erwähnte Tatsache, daß die Atemzentren nach völliger Aufhebung der Sensibilität noch funktionieren, würde nach Bernstein (52) bereits die geringere Beeinflußbarkeit verschiedener motorischer Ganglienzellen gegenüber den sensiblen durch die Narkose dartun.

Schon früher hat P. Bert (55) aus der Beobachtung, daß eine bis zum völligen Erlöschen der Reflexerregbarkeit narkotisierte Ratte beim Untertauchen des Kopfes unter Wasser Erstickungskrämpfe zeigte, gefolgert, daß die Narkose zuerst auf die sensiblen

Mechanismen wirke. Aus der analogen Beobachtung, daß ein sensibel völlig gelähmtes Kaninchen durch starke Pikrotoxindosen unter Krämpfen getötet wurde (sowie aus dem Fehlen von mit der Nißlschen Methode nachweisbaren Veränderungen in den motorischen Vorderhornzellen), hat Fränkel (177) sogar die selbstredend irrige Schlußfolgerung ziehen wollen, daß die motorischen Mechanismen durch die Narkose überhaupt nicht betroffen werden. Auch die motorischen Zonen der Hirnrinde zeigen eine beträchtliche Widerstandsfähigkeit gegen Narkose, da, wie schon Hitzig (273) beobachtete, einzelne Zentren in Äthernarkose noch erregbar bleiben, wenn jede Reflextätigkeit bereits geschwunden ist.

Bei Kraepelin (338) findet sich eine Reihe von Angaben über die verschiedene Beeinflußbarkeit motorischer und sensibler Mechanismen durch einzelne Narkotika. So würde der Alkohol, während er, wie schon erwähnt, in kleinen Dosen die motorische Leistungsfähigkeit steigert, die sensorischen Funktionen von vornherein herabsetzen (S. 205). Ähnlich würde sich der Paraldehyd verhalten, bei dem nur die sensorische Lähmung gegenüber der motorischen Erregung bei weitem überwiege (S. 211), und auch bei der Inhalationsnarkose durch Chloroform, Äther und Amylnitrit würde, wie schon erwähnt, zunächst eine Erleichterung der motorischen Funktionen zu beobachten sein, die noch zu einer Zeit besteht, in der die lähmenden Wirkungen auf die sensorischen Funktionen deutlich ausgeprägt erscheinen. Hierbei würden beim Chloroform die motorischen Vorgänge am raschesten in das Gebiet der Lähmung mit hineingezogen, langsamer beim Äther und für die medikamentell zulässigen Gaben vielleicht überhaupt nicht beim Amylnitrit. Der Verfasser läßt es hierbei allerdings unentschieden, ob diese motorischen Reizerscheinungen auf eine direkte Wirkung der Narkotika oder auf die Folgen sensorischer Lähmungen zurückzuführen sind (S. 214 f., bezüglich des Alkohols vgl. S. 19). Auf jeden Fall beweisen sie eine ungleichmäßige Beeinflussung der verschiedenen Mechanismen.

Am Frosch hat Baglioni (22, S. 237; 26, S. 78) die verschiedene Widerstandsfähigkeit der motorischen und sensiblen Mechanismen dadurch feststellen können, daß nach völliger sensibler Lähmung die direkte mechanische oder elektrische Reizung der Vorderhörner noch starke Zuckungen hervorrief, die nicht von einer Mitreizung der vorderen Wurzeln herrühren konnten, da eine gleich starke isolierte Reizung der letzteren erfolglos blieb. Auch

Winterstein (680) fand am isolierten Froschrückenmark bei Narkose mit Urethan (nicht aber mit Alkohol) nach völliger Aufhebung der Reflexerregbarkeit die direkte elektrische Reizung noch wirksam.

Es muß nun aber gleich hervorgehoben werden, was beim peripheren Nervensystem noch besonders zu erörtern sein wird, daß eine ungleichmäßige Beeinflussung verschiedener Funktionen noch keineswegs ohne weiteres auch eine verschiedene Beeinflussung der Erregbarkeit der betreffenden Mechanismen, also eine verschiedene Intensität der Giftwirkung beweist. Die Aufhebung der Erregbarkeit ist im allgemeinen eine relative, sie bezeichnet das Unwirksamwerden eines Reizes von bestimmter Intensität. Von einer Verschiedenheit der Giftwirkungen werden wir daher mit Sicherheit nur dann sprechen können, wenn sich die Erregbarkeit verschiedener Zentralorgane oder Mechanismen in der Narkose gegenüber Reizen von gleicher Stärke verschieden verhält. Wenn also z. B., um auf die letzterwähnten Beobachtungen zurückzukommen, die direkte Reizung der motorischen Rückenmarksmechanismen noch von Erfolg begleitet ist, während die reflektorische Reizung sich bereits als wirkungslos erweist, so könnte dies möglicherweise auch auf der verschiedenen Intensität dieser beiden Reizarten beruhen und nicht auf einer ungleichen Beeinflussung der Erregbarkeit. Daß aber eine solche tatsächlich vorliegt, hat schon vor längerer Zeit Bernstein (52) in einwandfreien Versuchen nachgewiesen. Er fand, daß nach Durchschneidung des Kopfmarks bei Fröschen die Narkose (mit Chloroform) in den nahe unterhalb der Schnittstelle gelegenen Teilen des Zentralnervensystems infolge der mit der Operation verbundenen Zirkulationsstörung nur relativ langsam eintritt. Unter diesen Bedingungen nun konnte er mitunter beobachten, daß zu einer Zeit, in der die unteren Extremitäten bereits sensibel gelähmt sind, die oberen noch ihre Sensibilität besitzen, und daß ihre Reizung nun nicht bloß Bewegungen der oberen, sondern auch der sensibel gelähmten unteren Extremitäten auslöst. Auch der umgekehrte Versuch gelang in einigen Fällen: wurde durch Zerstörung der Gefäße der unteren Rückenmarkshälfte (durch Zerreißen der Pia mater), diese in ihrer Blutzufuhr beeinträchtigt und so der Eintritt der Narkose verzögert, so war mitunter zu beobachten, daß Reizung der unteren Extremitäten noch Bewegungen der oberen auslöste, während diese selbst völlig unempfindlich waren. In

diesen Versuchen sind es in der Tat die gleichen, auf reflektorischem Wege zugeleiteten Reize, für welche die motorischen Mechanismen noch erregbar sind, während die sensiblen der gleichen Rückenmarksabschnitte bereits ihre Empfindlichkeit verloren haben.

c) Beeinflussung verschiedener Stoffwechselvorgänge in den Zentren.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch die einzelnen in den Zentren sich abspielenden Prozesse nicht alle in gleichem Maße durch die Narkose beeinflußt werden. So beobachteten Alexander und Cserna (11) eine verschieden starke Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe des Gehirns bei Einwirkung verschiedener Narkotika: Äther verminderte vornehmlich die erstere, Morphin dagegen die letztere. Für die Alkoholnarkose konnte Winterstein (680), wie schon erwähnt, feststellen, daß bei einer zur völligen Aufhebung der Erregbarkeit ausreichenden Konzentration der Sauerstoffverbrauch nicht bloß nicht herabgesetzt, sondern meist sogar etwas gesteigert ist, so daß hier wieder Erregungs- und Oxydationsvorgänge eine ungleichmäßige, zum Teil sogar gegensinnige Beeinflussung erfahren können, Beobachtungen, die uns später noch zu beschäftigen haben werden. Dagegen besteht, wie Hirschberg und Winterstein (271) gezeigt haben, eine völlige Übereinstimmung in der narkotischen Beeinflussung der Erregbarkeit und des Zuckerumsatzes der nervösen Zentralorgane, welcher letztere durch Urethan und in noch stärkerem Maße durch Alkohol in narkotischer Konzentration in sehr bedeutendem Maße vermindert wird. Ähnliches gilt nach den Untersuchungen derselben Autoren (272) für den Stickstoffumsatz des Zentralnervensystems.

2. Peripheres Nervensystem.

Mehr noch als beim zentralen ist die verschiedene Wirkungsweise der Narkotika beim peripheren Nervensystem Gegenstand der Untersuchung gewesen, ja hier sogar direkt als Mittel physiologischer Analyse verwendet worden. In zweifacher Hinsicht: einmal zur Sonderung verschiedener Arten von Nervenfasern, und zweitens zur Sonderung der einzelnen bei Reizung des Nerven in ihm sich abspielenden Prozesse.

a) Beeinflussung verschiedener Nervenfasern.

Die Frage, ob ähnlich wie wir dies für die Zentralorgane festgestellt haben, auch die einzelnen Arten von Nervenfasern durch

die Narkotika in verschiedenem Ausmaße beeinflußt werden, besitzt ein besonderes theoretisches Interesse wegen der Bedeutung für das Problem, ob die in den einzelnen Nervenfasern sich abspielenden Prozesse entsprechend der von den meisten Autoren vertretenen Auffassung als gleichartig, oder, entsprechend der besonders von Hering aufgestellten Hypothese, als ungleichartig anzusehen sind. Denn es liegt auf der Hand, daß der Nachweis einer ungleichen Beeinflussung funktionell gesonderter Faserarten überzeugend zugunsten der letzteren Auffassung sprechen würde.

Schon bei Erörterung der Zentralorgane ist nun aber darauf hingewiesen worden, daß eine Ungleichheit in der Beeinflussung der verschiedenen Funktionen noch keineswegs auch eine solche der Erregbarkeit beweist, weil die als Index dienende Größe der Reaktion nicht bloß von der Erregbarkeit, sondern auch von der Reizgröße abhängen und daher nur bei völlig gleicher Wirksamkeit der verwendeten Reizungen als Maß der Erregbarkeit betrachtet werden kann. Es ist seltsam, daß diese, man sollte meinen selbstverständliche Voraussetzung von den meisten Autoren nicht beachtet und jede Verschiedenheit der Reizwirkung kritiklos als Beweis einer verschiedenen Beeinflussung der Erregbarkeit angesehen wurde, ohne jede Rücksicht auf die Verschiedenartigkeit der zur Prüfung verwendeten Reizarten. Diese Tatsache ist um so befremdlicher, als gerade der erste Autor, der einschlägige Beobachtungen mitgeteilt zu haben scheint, diesem Einwand Rechnung trug.

Im Jahre 1886 beobachtete Alms (13), daß bei Applikation 5%iger Cocainlösung auf den freigelegten Plexus ischiadicus des Frosches zunächst eine Lähmung der Sensibilität eintritt, indem der Frosch auf Reizung des betreffenden Beins nicht reagiert, während an anderer Stelle des Körpers einwirkende Reize Bewegungen auch dieser Extremität hervorrufen. Der Verfasser schloß aber aus dieser Erscheinung keineswegs, wie dies spätere Autoren auf Grund analoger Beobachtungen getan haben, daß das Cocain nur auf die sensiblen Nervenfasern wirke, sondern wies auf die Möglichkeit hin, daß die sensiblen Nervenendigungen vielleicht nicht das Maximum der Erregung hervorzurufen vermögen, deren eine Nervenfaser fähig ist, so daß die in ihrer Intensität geringeren sensiblen Erregungen nicht mehr durchgelassen würden, während dies bei den stärkeren motorischen noch der Fall wäre. In der Tat ergaben weitere Versuche am freigelegten

Ischiadikus von Kaninchen und Fröschen, daß bei elektrischer Reizung oberhalb und unterhalb einer mit Cocain behandelten Partie sowohl die Leitung sensibler wie jene motorischer Impulse herabgesetzt und schließlich aufgehoben wurde, so daß bei völliger Unfähigkeit Reflexwirkungen auszulösen auch keine Bewegung der Muskeln durch zentrifugale Leitung mehr zu erzielen war.

In diesem letzteren Punkte nun gelangten spätere Autoren zu abweichenden Resultaten. Noch in demselben Jahre wie Alms beobachtete Kochs (333), daß bei lokaler Applikation von Cocain auf den freigelegten Ischiadikus von Fröschen und Hunden die Sensibilität bei Prüfung mittels elektrischer Reizung des Nerven peripher von der affizierten Stelle früher verschwindet als die in gleicher Weise zentral von ihr geprüfte Motilität; das gleiche ließ sich am Nervus cruralis des Kaninchens zeigen, bei welchem der sehr empfindliche Atemreflex (Steigerung der Atmungsgröße bei sensibler Reizung) bei peripherer Reizung ausblieb, während die zentral von der gelähmten Nervenstrecke applizierte Reizung noch motorisch wirksam war. Erst stärkere Dosen lähmten auch die Motilität. Demgemäß folgerte der Verfasser aus seinen Versuchen, „daß Cocain, auf den Verlauf eines gemischten Nerven appliziert, zuerst die sensitive und dann die motorische Leitung vorübergehend zu lähmen imstande ist".

In analoger Weise fanden Pereles und Sachs (489), daß bei lokaler Narkose des freigelegten Froschischiadikus durch Äther-, Chloroform- oder Alkoholdampf die elektrische Reizung peripher von der Narkosekammer bereits unfähig wurde Reflexbewegungen zu erzielen, wenn die Reizung zentral von der Kammer noch Bewegungen der Pfote hervorzurufen vermochte, und schloß daraus, daß die Leitfähigkeit der sensiblen Nervenfasern früher erlischt als jene der motorischen.

Diese Schlußfolgerungen sind aber durchaus nicht berechtigt. Denn wenn die Ursache des beobachteten Verhaltens hier auch nicht wie in den ersten Versuchen von Alms an den sensiblen Nervenendigungen liegen kann, so kann sie doch an den Erfolgsorganen liegen, deren Anspruchsfähigkeit eine verschiedene sein kann, so daß bei gleich starker Herabsetzung der Erregbarkeit beider Faserarten Reize, die noch stark genug sind, den Muskel zu einer Zuckung zu veranlassen, unfähig sein können, eine Reflexbewegung auszulösen. Auf diesen Gedanken sind die Autoren merkwürdigerweise nicht gekommen, obgleich sie selbst

erwähnen, daß zur Erzielung einer Muskelzuckung schwächere Reize genügen als zur Erzielung einer Reflexbewegung, ja, obgleich sie sogar den Beweis für die Richtigkeit dieser Deutung selbst geliefert haben: Wenn sie nämlich statt Muskelzuckung und Reflexbewegung die von den motorischen, bzw. sensiblen Wurzeln ableitbare negative Schwankung als Index verwendeten, konnten sie keinen Unterschied in der Beeinflussung der beiden Faserarten feststellen. Statt aber die selbstverständliche Schlußfolgerung zu ziehen, daß der Unterschied der Reaktion dann eben nicht in den Nervenfasern, sondern in den Erfolgsorganen begründet sein muß, schlossen sie, daß die negative Schwankung kein so empfindlicher Index sei wie die Bewegung des Beins!

Ganz analog sind die Versuche von Dixon (152): Bei lokaler Applikation von Cocain auf den freigelegten Ischiadikus und Vagus von Kaninchen und Hunden und elektrischer Reizung oberhalb und unterhalb der vergifteten Stelle sah er die Reflexwirkung des Ischiadikus früher erlöschen als die direkte motorische Wirkung, die direkte Herzwirkung des Vagus früher als die reflektorische Wirkung auf Atmung und Kreislauf, und die Wirkung der im Ischiadikus enthaltenen Vasokonstriktoren früher als jene der Vasodilatatoren. Da weder die Anordnung der Fasern im Nervenstamme, noch Unterschiede der Scheide eine Erklärung für diese Erscheinung geben würden, so müßte sie entsprechend dem auch an den Zentralorganen zu beobachtenden Verhalten in einer Verschiedenheit der Beeinflussung der einzelnen Faserarten (vermutlich infolge verschiedener Affinität zum Cocain) gesucht werden. Auch Gottlieb (Meyer und Gottlieb, 434), der die Möglichkeit einer verschiedenen Höhe der Reizschwelle der Endapparate erörtert, sieht merkwürdigerweise in den Versuchen von Dixon einen Beweis für eine tatsächliche Verschiedenheit in dem Verhalten der Nervenfasern, obwohl es auf der Hand liegt, daß eine verschiedene Anspruchsfähigkeit der Erfolgsorgane alle Beobachtungen auch bei gleichmäßiger Beeinflussung der Nervenfasern völlig befriedigend zu erklären vermag. — Das gleiche gilt für die Angaben von Galante (213), der aus der Beobachtung, daß durch Chloralose die sensiblen Reaktionen von der Gefäßwand her aufgehoben, die Wirkung des Depressor dagegen verstärkt wurde, den Schluß zog, daß dieses Gift auf die sensiblen Gefäßnerven einerseits und den Depressor andererseits eine verschiedene, ja entgegengesetzte Wirkung ausübe.

Schwieriger zu deuten sind Versuchsergebnisse von Santesson (536), der die Lokalwirkung von Cocain und Stovain auf die peripheren Nervenstämme vergleichend untersuchte. Bei lokaler Applikation auf den Ischiadikus des Frosches und Prüfung der sensiblen und motorischen Erregbarkeit durch elektrische Reizung peripher bzw. zentral von der narkotisierten Nervenstrecke sah er beim Cocain in starker Konzentration (5 %) die sensible Leitung schneller verschwinden als die motorische, während bei schwacher Konzentration (1 %) beide ungefähr gleich stark beeinflußt wurden. Beim Stovain hingegen, das in 1 %iger Lösung die motorische Leitung ungefähr gleich stark herabsetzt wie das Cocain, wurde diese viel rascher geschädigt als die sensible. Der Verfasser weist allerdings selbst auf die Möglichkeit hin, daß dieser Unterschied vielleicht nur ein scheinbarer war, weil wegen der Stromschleifen die motorische Leitung nicht mit so starken Strömen untersucht werden konnte wie die sensible. Beim Kaninchenischiadikus wiederum würde die sensible Leitung durch Cocain und Stovain annähernd gleichartig beeinflußt, die motorische aber durch Cocain auffallend viel schwächer. — Der Verfasser diskutiert die verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten dieser Unterschiede in Hinsicht auf das Problem der Gleichartigkeit der Leitung in motorischen und sensiblen Fasern. Er meint, daß unter Zuhilfenahme verschiedener Hypothesen über eine besondere anatomische Anordnung der Fasern, vermöge deren ein Teil der Fasern eine geschütztere Lage einnehme (wofür ihm freilich Anhaltspunkte zu fehlen scheinen), sowie einer verschiedenen Anspruchsfähigkeit der Erfolgsorgane, die verschiedene Wirkungsweise der Gifte auf die motorische und sensible Leitung beim Kaninchen erklärbar schiene; in Anbetracht des Umstandes aber, daß beim Frosch die Verhältnisse bis zu einem gewissen Grade umgekehrt liegen, indem beim Kaninchen durch Cocain die Sensibilität stärker beeinflußt werde als die Motilität, beim Frosch durch Stovain aber die Motilität stärker als die Sensibilität, gewinne man doch den Eindruck, daß zwischen den beiden Faserarten gewisse Verschiedenheiten zu bestehen scheinen, über deren (anatomische, chemische oder rein funktionelle) Natur sich zunächst nichts aussagen lasse.

Uns scheint es eher berechtigt, aus dieser Verschiedenheit in dem Verhalten von Frosch- und Kaninchennerven gerade die entgegengesetzte Schlußfolgerung zu ziehen, daß es sich eben nicht um prinzipielle Differenzen in der Art der Nervenfasern oder

des in ihnen sich abspielenden Leitungsvorganges, sondern um ganz zufällige und sekundäre Faktoren handelt, welche diese Verschiedenheit vortäuschen. Wie später noch genauer zu erörtern sein wird, verschwindet die Leitfähigkeit der einzelnen Nervenfaser ganz plötzlich, in dem Augenblicke nämlich, wo das durch die Giftwirkung erzeugte Dekrement der Erregungsleitung so stark geworden ist, daß die von der normalen Nervenstrecke ausgehende Erregungswelle die narkotisierte Partie nicht mehr ganz zu durchsetzen vermag. Da bei allen diesen Versuchen aber die Leitfähigkeit nicht an der einzelnen Nervenfaser, sondern an dem ganzen Nervenstamm untersucht wird, so ist das, was eigentlich festgestellt wird, das Verschwinden der Leitfähigkeit derjenigen Nervenfasern, die zuletzt in entsprechendem Ausmaße von der Giftwirkung betroffen wurden. Bei relativ langsam diffundierenden Substanzen wird es daher ganz von der zufälligen anatomischen Anordnung der Fasern und von der Diffusionsgeschwindigkeit des Giftes abhängen, ob und was für Differenzen in dem Verschwinden der Leitfähigkeit der einzelnen Faserarten auftreten, und dieser Umstand vermag, zusammen mit der verschiedenen Anspruchsfähigkeit der Erfolgsorgane alle beobachteten Unterschiede hinreichend zu erklären.

Bier (71) hebt die außerordentliche Schnelligkeit hervor, mit der bei der Lumbalanästhesie die Unempfindlichkeit eintritt und bringt sie mit einem mehr oberflächlichen Verlauf der die Schmerzempfindung leitenden Fasern in Zusammenhang. Er beobachtete ferner, daß das erste, was bei der Cocainisierung verschwindet, die Schmerzempfindlichkeit ist, während das Tastgefühl erst durch größere Gaben beeinträchtigt wird. Eine genauere Untersuchung des Verhaltens der Sensibilität bei der Lumbalanästhesie haben Baglioni und Pilotti (27, 28) durchgeführt und festgestellt, daß die vier Hautsinne nicht gleichzeitig verschwinden, sondern zuerst der Schmerzsinn, erst geraume Zeit nachher der Kältesinn, bald darauf der Wärmesinn, zuletzt der Drucksinn; die Rückkehr der Erregbarkeit erfolgt in umgekehrter Reihenfolge. Auch diese Autoren deuten ihre Beobachtungen unbedenklich im Sinne einer heterogenen Natur der Leitungsvorgänge in den verschiedenen Nervenfasern, obwohl hier wieder die ungleiche Anspruchsfähigkeit der Nervenendigungen die nächstliegende Erklärung darstellt. In der Tat wissen wir, daß zur Auslösung von Schmerzempfindungen im allgemeinen die stärksten Reize erforderlich sind,

schwächere zur Auslösung von Temperaturempfindungen, von denen wiederum die Wärmeempfindungen (vermutlich wegen der tieferen Lage der Endorgane) eine größere Reizstärke beanspruchen, und die schwächsten schließlich zur Auslösung von Berührungsempfindungen. Das von den Autoren beobachtete Verhalten ist also in Wahrheit genau dasjenige, das bei gleichmäßiger Herabsetzung der Erregbarkeit der verschiedenen Nervenfasern von vornherein zu erwarten war.

Schließlich sei noch erwähnt, daß verschiedene Autoren sogar eine ungleiche Resistenz der einzelnen Nervenabschnitte gegenüber der Wirkung der Narkotika haben feststellen wollen, die sie aus dem rascheren Absinken der Erregbarkeit am zentralen Ende motorischer Nervenfasern erschlossen (Joteyko und Stefanowska, [308, 309], für Chloroform, Äther, Alkohol, Läwen, [358], für verschiedene Lokalanästhetika). Da, wie wir im folgenden noch näher erörtern werden, alle narkotischen Gifte ein Dekrement der Erregungsleitung hervorrufen, so ist es selbstverständlich, daß die Reizung um so früher ihre Wirksamkeit einbüßen muß, je länger die Strecke ist, welche die durch sie erzeugte Erregung zurückzulegen hat, ehe sie das Erfolgsorgan erreicht.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Untersuchung der Wirkung der Narkotika und Lokalanästhetika auf die Nervenfasern in keinem einzigen Falle die Annahme einer verschiedenen Beeinflußbarkeit der einzelnen Faserarten erfordern, geschweige denn gar beweisen würde.

Ganz anders liegen die Verhältnisse natürlich für die Nervenendorgane, deren von der Funktionsweise der Nervenfasern abweichendes Verhalten gegenüber verschiedenen Faktoren ja lange bekannt ist und auch in der verschiedenen Beeinflußbarkeit durch narkotische Gifte zum Ausdruck kommt. Nach Gros würde hier ein Unterschied in dem Verhalten der eigentlichen Narkotika und der Lokalanästhetika feststellbar sein. Während gegenüber den ersteren die sensiblen Nervenendigungen (mit der Quaddelmethode untersucht) die gleiche Empfindlichkeit aufweisen würden wie die motorischen Nerven (227), würden sie gegenüber den letzteren empfindlicher sein (228), und schon durch die gleichen Konzentrationen beeinflußt werden, die bei Kaulquappen eine zentrale Narkose hervorrufen (229). Die Phenylurethanderi-

vate wiederum würden nach Fromherz (197) auf den Nervenstamm eine viel stärkere Wirkung entfalten als auf die Hornhaut des Kaninchens oder die Froschhaut.

b) Beeinflussung verschiedener Nervenfunktionen.

Von viel größerer theoretischer Bedeutung als die vorangehenden Beobachtungen über eine vermeintliche verschiedene Beeinflußbarkeit einzelner Arten von Nervenfasern sind die zahlreichen Versuche, durch die man mit Hilfe einer elektiven Beeinflussung einzelner Nervenfunktionen eine Sonderung derselben zu bewirken und so einen tieferen Einblick in das Wesen der Nerventätigkeit zu gewinnen suchte. Diese Untersuchungen haben sich wieder in zweifacher Richtung bewegt: Einmal wurde versucht, die die Nerventätigkeit begleitenden Erscheinungen von dem eigentlichen Vorgang selbst zu trennen, und zweitens eine Sonderung des durch einen Reiz hervorgerufenen Erregungsvorganges von der Fortleitung desselben zum Erfolgsorgan, also eine Trennung der beiden fundamentalen Eigenschaften der „Erregbarkeit“ und „Leitfähigkeit“ durchzuführen.

„Aktionsströme ohne Aktion“.

Es hat zuerst Ranke (509) kurz mitgeteilt, daß durch die Einwirkung von narkotischen Giften unerregbar gewordene Nerven noch Ruhe- und Aktionsströme zeigen können. Viel später hat Herzen (267, 268) einer analogen Beobachtung eine große theoretische Bedeutung zugeschrieben, indem er aus ihr die Schlußfolgerung ableiten wollte, daß die übliche Auffassung, die den Aktionsstrom als ein untrügliches Zeichen physiologischer Nerventätigkeit auffaßt, unrichtig sei, und daß demgemäß „Aktionsströme“ und „Aktion“ als zwei gesonderte Erscheinungen angesehen werden müßten. Herzen verfuhr dabei in der Weise, daß er den freigelegten Ischiadikus des Frosches in Chloralose packte; wenn die Erregbarkeit der so behandelten Nervenstrecke „ganz verloren“ gegangen war, so daß auch „starke“ Reize keine Zuckung mehr ergaben, schnitt er den Nerven heraus und konnte nun bei Reizung eine negative Schwankung zum Galvanometer ableiten. Mit Ausnahme von Herzens Assistenten Radzikowski (504, 505) hat keiner der folgenden Beobachter dieses Versuchsergebnis erhalten können, das von ihnen daher auf die in der Tat auffällige Mangelhaftigkeit der Methodik zurückgeführt wurde

(Cybulski und Sosnowski, 136, Wedenski, 660, Boruttau, 86). Aber auch wenn man die Richtigkeit der Beobachtungen Herzens zugibt, die von Radzikowski auch bei Einwirkung von Äther und schwachem Chloroformdampf bestätigt wurden, würden sie in keiner Weise die Schlußfolgerung rechtfertigen, die Herzen aus ihnen gezogen hat. Denn die Erregbarkeit des Nerven war in Wahrheit durchaus nicht „ganz verloren", sondern bloß für Reize von gewisser Intensität; dies geht klar aus der Angabe hervor (Herzen, 268, auch Radzikowski, 504), daß die Reizung zentral von der geschädigten Stelle noch eine Zuckung auslöste, die „Leitfähigkeit" also noch erhalten war, was, wie wir im folgenden sehen werden, das Bestehen einer wenn auch herabgesetzten Erregbarkeit zur notwendigen Voraussetzung hat. Da nun, wie Herzen (268) selbst klar darlegt, und gleich noch näher zu erörtern sein wird, die Narkotika eine fortschreitende Abschwächung der Erregungswelle, ein „Dekrement", herbeiführen, welches bewirken kann, daß eine Erregungswelle erlischt, noch ehe sie bis zum Muskel gelangt ist, so ist es an sich sehr wohl denkbar, daß eine Reizung, die zu schwach ist, um eine Zuckung des Muskels auszulösen, noch stark genug sein kann, um die Ableitung eines Aktionsstromes zu ermöglichen, wie dies später von Lucas (398) in noch zu erörternden Versuchen tatsächlich erwiesen wurde.

Erregungsstoffwechsel ohne Erregbarkeit.

Nicht wesentlich anders als mit der Entdeckung Herzens dürfte es sich mit der Feststellung Heatons (257) verhalten, daß auch in der Narkose die Reizung noch eine Wirkung auf den Stoffwechsel auszuüben vermag. Er reizte den einen von zwei in einer sauerstofffreien Atmosphäre in Äthernarkose gehaltenen Nerven dauernd zentral von der narkotisierten Strecke mit faradischen Strömen und beobachtete, daß trotz der Wirkungslosigkeit der Reizung auf den Muskel die Erregbarkeit des gereizten Nerven nach Aufhebung der Narkose sich stärker herabgesetzt erwies, die Erstickung also rascher eingetreten war als beim ungereizten. Er folgerte daraus, daß „auch während der Narkose die dissimilatorische Stoffwechselphase durch erregende Reize noch gesteigert werden kann". Auch dieses Versuchsergebnis erklärt sich in einfachster Weise durch die Tatsache, daß es Erregungswellen gibt, die zu schwach sind, um das ganze Dekrement der narkotisierten Strecke überwinden zu können und daher zwar noch den Nerven,

aber nicht mehr das Erfolgsorgan beeinflussen; es ist nicht ersichtlich, was für eine prinzipielle Bedeutung dieser Beobachtung zukommen sollte. Am isolierten Froschrückenmark konnte Winterstein (680) eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches durch Reizung in der Narkose nur insoweit nachweisen, als auch das Bestehen einer Reaktionsfähigkeit auf Reize feststellbar war.

„Erregbarkeit“ und „Leitfähigkeit“.

Viel wichtiger als diese mißglückten Versuche, die Begleiterscheinungen der Tätigkeit von dieser selbst zu sondern, sind die zahlreichen Untersuchungen, die sich mit der anscheinend verschiedenen Beeinflussung von Erregbarkeit und Leitfähigkeit durch die Narkose (und andere schädigende Faktoren) befaßt haben. Hier müssen einige Worte über die Methodik und die prinzipielle Bedeutung dieser Versuche vorausgeschickt werden.

Die Erregbarkeit wird im allgemeinen bestimmt durch Feststellung der sogenannten „Reizschwelle“, das ist des schwächsten Reizes, der eine eben wahrnehmbare Reaktion hervorruft, seltener durch Messung der Größe der Reaktion bei gleich bleibender Reizstärke. Nun sind wir beim Nerven offenbar nicht in der Lage, auf diese Art die Erregbarkeit einer gereizten Stelle unmittelbar zu bestimmen, weil die als Index dienende Reaktion an der Reizstelle selbst überhaupt nicht zu beobachten ist, vielmehr der durch den Reiz ausgelöste „Erregungsvorgang“ erst zu dem die Reaktion ergebenden Erfolgsapparate weitergeleitet werden muß, gleichviel ob dieser Apparat im nervösen Zentralorgan, im Muskel oder schließlich in den zur Ableitung des Aktionsstromes an den Nerven selbst angelegten Elektroden zu suchen ist. Mithin wird bei dieser Art der Reaktionsprüfung stets außer der „Erregbarkeit“ auch die „Leitfähigkeit“ mitgeprüft. Man hat sich nun bei Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Nerventätigkeit dadurch zu helfen gesucht, daß man zwei Paare von Reizelektroden verwendete, von denen die eine zentralwärts von der lokal affizierten Nervenstrecke angelegt wurde, die zweite dagegen an dieser selbst. Das erste Elektrodenpaar, bei dem der Erregungsvorgang in normalem Nervengewebe ausgelöst wird, dann aber die veränderte Nervenstrecke durchlaufen muß, um zum Erfolgsapparat zu gelangen, dient zur Untersuchung der Veränderung, welche die Leitfähigkeit des Nerven erfahren hat,

das zweite soll die Veränderung der Erregbarkeit ergeben. Wenn nun aber auch die erstere Annahme zutreffend ist, so ist es die zweite doch nur bis zu einem gewissen Grade. Denn wie nahe man auch den noch in die affizierte Nervenstrecke hineinfallenden Reiz an das normale Gewebe heranrückt, immer muß die Erregung auch noch eine Strecke veränderten Gewebes passieren, mithin auch eine Änderung der Leitfähigkeit sich geltend machen. So selbstverständlich dies zu sein scheint, so ist es doch vielfach nicht genügend beachtet worden, sonst hätte man z. B. niemals glauben können, daß sich auf diese Weise ein „Verlust“ der Leitfähigkeit bei noch erhaltener Erregbarkeit feststellen lasse. — Die prinzipielle Bedeutung dieser Untersuchungen liegt vor allem in ihrem Einfluß auf unsere Vorstellungen von dem Wesen der Nervenleitung. Nimmt man entsprechend der besonders von Hermann vertretenen Auffassung an, daß die Erregungsleitung in einer Erregung eines Nerventeilchens durch den Erregungsvorgang des benachbarten bestehe, so liegt auf der Hand, daß Erregbarkeit und Leitfähigkeit auf das engste miteinander verknüpft sein müssen, und daß jedenfalls eine Erregungsleitung ohne Erregbarkeit nicht denkbar ist. Doch muß gegenüber Verworn (633, S. 120) darauf hingewiesen werden, daß diese „Undenkbarkeit“ eben nur auf Grund dieser Voraussetzung besteht, die, so wahrscheinlich sie auch sein mag, doch nicht bewiesen ist.

Den Ausgangspunkt der experimentellen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Leitfähigkeit bildete ein Versuch von Grünhagen (232): Der Nerv eines Nerv-Muskel-Präparates wurde durch eine Kammer gezogen und die Erregbarkeit innerhalb und (zentral) außerhalb derselben geprüft. Bei Durchleitung von Kohlensäure durch die Kammer stieg die Reizschwelle (sank die Erregbarkeit) in der Kammer, während sie außerhalb derselben unverändert blieb, obwohl der hier ausgelöste Erregungsvorgang sich durch die narkotisierte Strecke fortpflanzen mußte, um zum Muskel gelangen zu können. Daraus schloß Grünhagen, daß der Erregungs- und der Leitungsvorgang verschiedene Prozesse darstellen müssen. Szpilmann und Luchsinger (578) wiederholten und bestätigten Grünhagens Versuch außer mit Kohlensäure auch mit Äther, Chloroform, Alkohol, entdeckten aber, daß sich an das von Grünhagen allein beschriebene erste Stadium der Narkose bei weiterer Vergiftung ein zweites anschließt, bei welchem die Erregbarkeit innerhalb

der Kammer stark herabgesetzt ist, aber starke Reize immerhin noch eine Reaktion auszulösen vermögen, während außerhalb der Kammer dies überhaupt nicht mehr möglich ist. Daraus zogen sie den Schluß, daß es sich durchaus nicht, wie Grünhagen geglaubt hatte, um eine Trennung von Erregung und Leitung handle, sondern, daß die beobachteten Erscheinungen von der Veränderung herrühren müßten, welche die Erregung bei ihrem Verlaufe durch den Nerven erfahre. Im normalen Nerven würde die Erregung lawinenartig anschwellen, in der narkotisierten Strecke dagegen eine fortschreitende Abschwächung, ein Dekrement, erleiden. Bei leichter Narkose wäre die Erregbarkeit in der Kammer zwar schon herabgesetzt, aber nicht in so hohem Maße, um den Durchgang der aus dem normalen Gewebe stammenden starken Erregung verhindern zu können; bei tiefer Narkose dagegen würde die von außen kommende Erregung durch das starke Dekrement zum Erlöschen gebracht werden.

Sieht man ab von der den damaligen Anschauungen entsprechenden, inzwischen als irrig erkannten und für die Erklärung im Grunde ganz belanglosen Annahme eines lawinenartigen Anschwellens der Erregung im normalen Nervengewebe, dann muß man zugeben, daß Szpilmann und Luchsinger den ganzen Sachverhalt vollkommen klar erkannt haben, und wird Werigo (664) in der Hauptsache beistimmen, wenn er meint, daß „die Autoren, die sich später mit demselben Gegenstand beschäftigten, . . . außer einiger Verwirrung kaum etwas wesentlich Neues beigebracht" haben (S. 558). Ohne die scharfsinnige, von den beiden Forschern gegebene Erklärung zu berücksichtigen, haben die folgenden Beobachter das mit verschiedenen Stoffen bis zum Überdruß wiederholte und immer wieder bestätigte Versuchsergebnis als einen Beweis für eine Sonderung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit angesehen, die entweder gar nicht (Efron, 167, Hirschberg, 270) oder durch eine verschiedene Beeinflussung von „Längserregbarkeit" und „Quererregbarkeit" erklärt wurde, eine Annahme, die Gad (211, 212) und seine Schüler durch komplizierte Versuchsanordnungen zu beweisen sich bemühten. Gad (212) und Piotrowski (492) haben außer einer verschiedenen Art der Beeinflussung von Erregbarkeit und Leitfähigkeit durch Alkohol und durch Kohlensäure die jedoch durch die geringere narkotische Kraft der letzteren in einfacher Weise erklärbar ist, auch feststellen wollen, daß unter der Einwirkung von Alkoholdampf die außerhalb der Narkose-

kammer geprüfte Leitfähigkeit bereits zu einer Zeit schnell abfällt, in welcher die Prüfung innerhalb der Kammer noch eine Steigerung der Erregbarkeit ergibt, eine Beobachtung, die, wenn sie richtig wäre, in der Tat mit der Erklärung von Szpilmann und Luchsinger sich kaum vereinigen ließe. Aber keiner der folgenden Untersucher (vgl. Werigo, 664, Wedensky, 661) hat diese Beobachtung bestätigen können, die aller Wahrscheinlichkeit nach auf methodische Fehler, vermutlich auf Stromschleifen zurückzuführen ist. Bei Erhöhung der Reizschwelle am zentralen Ende ist vielmehr, wie Werigo nachwies, auch die Erregbarkeit in der Narkosekammer stets herabgesetzt.

Einen Fortschritt der Erkenntnis brachten erst die Versuche von Popielski (495) und von Werigo (664). Der erstere beobachtete, daß bei Einwirkung von Cocain die Erregbarkeit eines Nerven um so rascher absinkt, je länger die mit Cocain behandelte Strecke ist, und schloß daraus, daß dieses Veränderungen bewirke, die der Fortbewegung des Nervenimpulses ein Hindernis setzen und eine Abschwächung desselben herbeiführen. In analoger Weise fand Werigo (mit Rajmist), der von ganz speziellen Vorstellungen aus den Einfluß der Länge der narkotisierten Strecke auf die zur „Aufhebung der Leitfähigkeit“ (soll heißen zur Aufhebung des Reaktionserfolges bei Reizung am zentralen Ende) erforderliche Zeit untersuchte, daß die Narkosedauer um so länger sein muß, je kürzer die beeinflußte Nervenstrecke ist. Aber der klare Nachweis für das tatsächliche Vorhandensein des von Szpilmann und Luchsinger postulierten Dekrements der Erregungsleitung im narkotisierten Nerven ist erst von Dendrinos (unter Herings Leitung) geführt worden, der zeigen konnte, daß bei einem auf eine längere Strecke mit Äther narkotisierten Nerven der Erfolg einer Reizung um so schwächer ist, je weiter vom Muskel entfernt die Reizstelle liegt, je länger also die narkotisierte Strecke ist, welche die Erregung zu durchlaufen hat.

Noll (476) beobachtete, daß die verschiedensten Narkotika (Äther, Chloroform, Aceton, Äthylbromid, Kohlensäure, Chloralose, Cocain) und auch andere Giftwirkungen (Ammoniak, Essigsäure, Kälte) die Nerventätigkeit alle übereinstimmend beeinflussen, und zwar verschieden, je nach der Intensität der zur Prüfung verwendeten Reize. Bei Verwendung starker (d. h. vor der Narkose übermaximaler) Reize würde die Leitfähigkeit rascher absinken als die Erregbarkeit, d. h. die zentral außerhalb der geschädigten

Nervenstrecke applizierte Reizung minder hohe Zuckungen erzeugen als die die geschädigte Nervenstelle treffende periphere Reizung, bei schwachen (untermaximalen) Reizen dagegen würde das Verhalten gerade umgekehrt sein, und die Erregbarkeit schneller absinken als die Leitfähigkeit, so daß die peripher ausgelösten Zuckungen niedriger wären als die zentral erzeugten. Die „Leitfähigkeit“ würde mithin für starke Reize in der narkotisierten Strecke gesteigert und für schwache herabgesetzt sein, ein „paradoxes“ Verhalten, für das der Autor keine Erklärung zu geben versucht.

Allein dieses „paradoxe“ Verhalten, das Noll unerklärlich findet, ist bei genauerer Betrachtung gar nichts anderes als eine neue Wiederholung des alten Versuches von Szpilmann und Luchsinger, mit dem Unterschiede, daß als Maß der Erregbarkeit nicht die Größe der Reizschwelle, sondern die Größe der Reaktion und statt verschiedener Narkosegrade verschiedene Reizintensitäten verwendet wurden. Dem ersten, schon von Grünhagen beobachteten Stadium der Narkose entspricht die Anwendung submaximaler Reize: in der narkotisierten Strecke ist die Erregbarkeit herabgesetzt, die Reizschwelle erhöht, und infolgedessen erzeugen die dort applizierten Reize schwächere Zuckungen als jene, welche die Nervenstrecke mit normaler Erregbarkeit treffen. Dem zweiten Stadium tiefer Narkose entspricht in seiner Wirkung die Anwendung übermaximaler Reize: die durch diese Reize zentral erzeugte Erregung ist nämlich infolge des Dekrements der Erregungsleitung nicht mehr maximal, nachdem sie die ganze narkotisierte Strecke zurückgelegt hat, und erzeugt infolgedessen eine schwächere Reaktion als die durch die peripher einwirkenden übermaximalen Reize hervorgerufene Erregung, die zwar bei ihrem Eintritt in die normale Nervenstrecke auch nicht mehr maximal, aber infolge der geringeren Länge der mit Dekrement leitenden Strecke nicht in so hohem Maße abgeschwächt ist wie die erstere.

Das den Verwornschen diagrammatischen Darstellungen (633, S. 125 f.) nachgebildete Schema der Abb. 2 wird das Gesagte veranschaulichen: Bei submaximalen Reizen (I) verlassen die von der zentralen Reizstelle ausgehenden Erregungen (deren Größe durch die ausgezogene Linie dargestellt ist) die narkotisierte Strecke mit größerer Intensität als die von der peripheren Reizstelle ausgehenden (gestrichelt dargestellten). Bei übermaximalen Reizen

dagegen (II) ist das Verhalten gerade umgekehrt. Es sei hierbei ausdrücklich betont, daß in diesem Schema die Größe der (durch

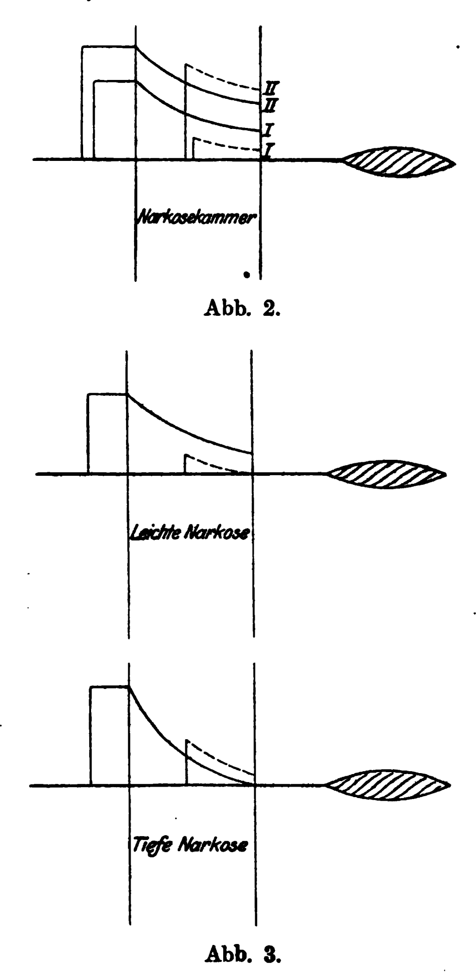


Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 2 u. 3. Schematische Darstellung des Verhaltens von Erregbarkeit und Leitfähigkeit des narkotisierten Nerven. Erklärung s. im Text.

die Zahl der erregten Nervenfasern bedingten) Gesamterregung des ganzen Nervenstammes, von der die Größe der Muskelzuckung abhängt, zur Darstellung gebracht werden soll

und nicht die Größe der Erregung der einzelnen Nervenfaser, die, wie wir noch sehen werden, in den nicht narkotisierten Teilen dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" gehorcht. Denkt man sich die Erregungsgröße entsprechend vermindert, so gelangt man ohne weiteres zu einer schematischen Darstellung der Versuche von Szpilmann und Luchsinger, wie dies Abb. 3 zeigt: Bei schwacher Narkose und geringem Dekrement erreicht die durch den normalen Schwellenreiz von der zentralen Reizstelle aus erzeugte Erregung durch die narkotisierte Strecke hindurch das normale Gewebe, während die durch den gleich starken Reiz in der narkotisierten Strecke hervorgerufene Erregung infolge der Herabsetzung der Erregbarkeit so schwach ist, daß sie noch innerhalb derselben erlischt (erstes Stadium: Reizschwelle zentral unverändert, peripher erhöht). Bei tiefer Narkose und starkem Dekrement aber vermag auch die durch den stärksten zentral applizierten Reiz erzeugte Erregung die ganze narkotisierte Strecke nicht mehr zu überwinden, während dies von einer dem (peripheren) normalen Nervengewebe näher gelegenen Stelle aus noch möglich ist (zweites Stadium: Erregbarkeit zentral erloschen [„Leitfähigkeit aufgehoben"], peripher stark herabgesetzt, aber noch erhalten).

Nach Noll hat Fr. W. Fröhlich (189) noch einmal das ganze Verhalten der Erregbarkeit und Leitfähigkeit durch Bestimmen der Reizschwellenveränderungen in der üblichen Weise untersucht, jedoch mit Ausnahme der Tatsache, daß auch Sauerstoffmangel ganz die gleichen Änderungen der Nerventätigkeit herbeiführt, wie alle vorher untersuchten Schädigungen, etwas Neues nicht festzustellen vermocht. Das gleiche Verhalten wie am Froschnerven wurde von Fröhlich und Tait (196) auch am Warmblüternerven beobachtet. Fröhlich (190) fand weiter, daß in der narkotisierten Strecke die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung herabgesetzt ist, eine Tatsache, die bereits von Piotrowski (492) für die Alkoholnarkose nachgewiesen worden war. Diese Verringerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit, die schon nachweisbar ist, wenn die zentral geprüfte Leitfähigkeit noch unverändert erscheint, ist auf die narkotisierte Nervenstrecke beschränkt und würde entgegen der Annahme von Koike (334), der aus seinen Versuchen auf eine gleichmäßige Verringerung in allen Teilen der betroffenen Nervenpartie schließen zu können glaubte, nach Fröhlich (195) ebenso wie das Dekrement progressiv sein, also mit der Länge der narkotisierten Strecke wachsen.

Nachdem, wie oben erwähnt, bereits Dendrinos den Nachweis für das tatsächliche Bestehen des zur Erklärung des Szpilmann-Luchsingerschen Phänomens erforderlichen Dekrements der Erregungsleitung in der narkotisierten Strecke durch den Nachweis erbracht hatte, daß die durch Reize von gleicher Intensität ausgelösten Muskelzuckungen um so schwächer sind, je weiter vom Muskel entfernt die Reizstelle liegt, konnten Boruttau und Fröhlich (87, 88) das gleiche auch mit Hilfe der negativen Schwankung des Nervenstromes erweisen und die Abhängigkeit der Größe des Dekrements von der Länge der beeinflußten Strecke und dem Grade der Beeinflussung direkt dartun. Damit war die Richtigkeit der Erklärung von Szpilmann und Luchsinger endgültig sichergestellt und die vermeintliche Trennung von Erregbarkeit und Leitfähigkeit als scheinbar erwiesen. „Könnten wir den Nerven an einem („idealen") Punkt durch Narkose oder Erstickung beeinflussen und die Erregbarkeit dieses Punktes prüfen, so müßte dieselbe gleichzeitig mit der Leitfähigkeit verschwinden" (Boruttau und Fröhlich, 87, S. 161).

„Alles- oder Nichts-Gesetz".

Die im Vorangehenden zusammengefaßten Beobachtungen über das Verhalten von Erregbarkeit und Leitfähigkeit ergeben noch weitere wichtige Aufschlüsse über den Einfluß, den die Narkose auf den Erregungsvorgang im Nerven ausübt. Die zuerst von Efron genauer festgestellte, von den folgenden Beobachtern bestätigte Tatsache, daß die zentral von der narkotisierten Strecke geprüfte Erregbarkeit (Leitfähigkeit) anfangs fast unverändert bleibt und dann plötzlich ganz verschwindet, daß also das Erlöschen der Erregungswelle unabhängig ist von der Stärke des Reizes, durch den diese hervorgerufen wurde [1]), läßt kaum eine andere Erklärung zu als die, daß in der normalen Nervenfaser jeder Reiz eine gleich

[1]) In Widerspruch zu diesen übereinstimmenden Beobachtungen der übrigen Autoren würden die Angaben von Joteyko und Stefanowska (307 bis 309) stehen, nach welchen die zentral von der lokal narkotisierten Strecke geprüfte Erregbarkeit für Schließungsinduktionsschläge früher verschwinden würde als für Öffnungsinduktionsschläge von gleicher physiologischer Wirksamkeit. Da beide Einwirkungen noch in normalem Nervengewebe erfolgen, so hätte die Richtigkeit dieser Angabe (die wohl einer exakten Nachprüfung bedarf) eine Wesensverschiedenheit der Schließungs- und Öffnungserregung zur Voraussetzung, von denen die erstere durch das Leitungsdekrement stärker betroffen werden müßte als die zweite (??).

starke Erregung erzeugt, d. h. die Erregbarkeit der Nervenfaser dem „Alles- oder Nichts-Gesetz“ gehorcht, eine Schlußfolgerung, auf die zuerst Symes und Veley (577), die diese Erscheinung auch bei Einwirkung verschiedener Lokalanästhetika beobachteten, hingewiesen zu haben scheinen, und deren Richtigkeit durch Verworn und seine Schüler (633, S. 132 f.) näher begründet wurde. Adrian (1) konnte weiter nachweisen, daß auch nach Passieren der mit Dekrement leitenden narkotisierten Strecke die Erregungsgröße wiederum ansteigt, da bis zum Verschwinden der zentral geprüften Leitfähigkeit eine längere Zeit vergeht, wenn die narkotisierte Strecke von insgesamt gleicher Länge durch ein Stück normalen Nervengewebes unterbrochen wird. Das abweichende Resultat von Boruttau und Fröhlich (88), die aus der Beobachtung der negativen Schwankung den Schluß gezogen hatten, daß die Erregung auch nach dem Austritt aus der narkotisierten Strecke abgeschwächt weiter läuft, erklärt sich in einfacher Weise aus der Verschiedenheit des Verhaltens des ganzen Nerven und der einzelnen Nervenfaser (vgl. Adrian, 1, Lucas, 399). Nur für die letztere gilt das „Alles- oder Nichts-Gesetz“ bei jeder Reizintensität. Für den ganzen Nerven gilt es erst von maximalen Reizen angefangen, weil bei submaximalen Reizen die Größe der Gesamterregung von der Zahl der erregten Nervenfasern abhängt. Wenn in einem Teile der Nervenfasern die Erregungswelle beim Durchgange durch die narkotisierte Strecke gänzlich erlischt, dann wird die von der Zahl der erregten Nervenfasern abhängige Gesamterregung auch weiter im normalen Nervengewebe geringer sein als vorher und daher eine schwächere negative Schwankung und (vgl. die S. 67 besprochenen Versuche von Noll) auch eine schwächere Muskelzuckung ergeben. Dieses ungleiche Verhalten der einzelnen Nervenfasern, von denen einige ihre Erregbarkeit früher einbüßen als andere, erklärt auch, wie schon Lodholz (380) richtig vermutet hatte und Adrian (3) im speziellen nachweisen konnte, die Erscheinung, daß die zentral geprüfte Leitfähigkeit nicht immer ganz gleichmäßig erhalten bleibt, sondern mitunter vor dem plötzlichen, dem allgemeinen Erlöschen der Erregungswelle entsprechenden Verschwinden ein leichtes Absinken zeigt, das auf dem früheren Erlöschen der Erregung einzelner Nervenfasern beruht; denn dieses Absinken der Erregbarkeit ist nur bei Prüfung mit minimalen Reizen zu beobachten, nicht aber bei solcher mit maximalen, bei denen alle Fasern des Nerven in

Erregung versetzt werden. Auch die von Boruttau und Fröhlich (87, 88) beobachtete Proportionalität zwischen der Größe des Dekrements und der Größe der Reizung läßt sich, wie Veszi (635, S. 327) dargetan hat, einfach auf die Proportionalität zwischen Reizgröße und Zahl der erregten Nervenfasern zurückführen.

Während so für die normale Nervenfaser das „Alles- oder Nichts-Gesetz" gilt, zeigt sich innerhalb der narkotisierten Strecke stets ein ganz langsames Absinken der Erregbarkeit und die Größe des Reizerfolges, also auch der Erregung wächst mit der Größe des Reizes. Durch die Narkose (ebenso wie durch andere lähmende Einwirkungen) wird mithin die Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" aufgehoben.

Adrian (2) hat allerdings zu beweisen gesucht, daß auch für den narkotisierten (ermüdeten usw.) Nerven das Gesetz gilt. Durch die Narkose wird, wie gleich noch erörtert werden soll, das zur Erzielung der Summation zweier Zuckungen erforderliche Intervall verlängert. Nach Adrian (2) und Lucas (400) würde diese Verlängerung nicht, wie die Verwornsche Schule dies annimmt, von einer Verlangsamung des Erholungsvorganges, sondern ausschließlich von dem durch die Narkose bedingten Dekrement der Erregungsleitung abhängen (s. u.). Da dieses Dekrement von einer Erregung um so eher wird überwunden werden können, je stärker sie ist, so müßte man erwarten, daß bei Abhängigkeit der Größe der Erregungswelle von der Reizgröße, eine Verstärkung des Reizes das Summationsintervall abkürzen würde. Dies ist nun nach den Versuchen des Autors nicht der Fall, woraus er folgert, daß die Erregungsgröße von der Reizgröße unabhängig ist, mithin auch hier das „Alles- oder Nichts-Gesetz" gilt. Dann wäre aber (ganz abgesehen von dem schon oben betonten allmählichen Absinken der Erregbarkeit innerhalb der ganzen narkotisierten Strecke) gänzlich unverständlich, warum, wie schon Dendrinos (147) beobachtet hat und auch Verworn (633, S. 135) hervorhebt, innerhalb der narkotisierten Strecke ein wirksamer Reiz um so stärker sein muß, je weiter zentral er einwirkt, je größer also das Dekrement ist, das er zu überwinden hat. Da alle narkotisierten Teile annähernd die gleiche Erregbarkeit besitzen müssen, so läßt die höhere Reizschwelle der zentral gelegenen Teile nur die Erklärung zu, daß ein stärkerer Reiz auch eine stärkere Erregung hervorruft.

Refraktärstadium und Summation.

Eine weitere gleichfalls vorwiegend am peripheren Nervensystem studierte Beeinflussung des Erregungsvorganges durch die Narkose besteht in der Verlängerung der Erregungsnachwirkung. Mit diesem allgemeinen Ausdruck soll eine Reihe von Erscheinungen zusammengefaßt werden, die als Folgen des Ablaufes eines Erregungsvorganges zu beobachten sind, und deren genauere Analyse erst in neuester Zeit durch Verworn und Lucas und deren Schüler erfolgreich durchgeführt wurde, wenn auch noch keineswegs in allen Punkten Klarheit und Übereinstimmung erzielt ist.

Die Nachwirkung einer durch einen Reiz erzeugten Erregung kann sich in zweifacher Weise bemerkbar machen: einmal in einer Abschwächung und zweitens in einer Verstärkung der Wirkung eines darauffolgenden zweiten Reizes. Die erstere pflegt man als „Hemmungserscheinung“, die zweite als „Summationserscheinung“ zusammenzufassen. Die genauere Untersuchung aber hat ergeben, daß diese beiden Bezeichnungen nur das äußere Erscheinungsbild, nicht aber das Wesen des Vorganges kennzeichnen, da ein und dieselbe Veränderung je nach Umständen, je nach der Stärke des zweiten Reizes und dem Zeitintervall, in welchem er eintrifft, zu einer Abschwächung oder zu einer Verstärkung dieser zweiten Reizwirkung führen, und umgekehrt wieder jede dieser beiden Erregungsnachwirkungen durch verschiedenartige Veränderungen des nervösen Substrates bedingt sein kann.

Der wirksame Reiz erzeugt im lebendigen System eine Störung des normalen dynamischen Gleichgewichts („Erregung“), die durch gegensinnige Veränderungen wieder ausgeglichen werden muß, wenn ein zweiter Reiz die gleiche Wirkung erzielen soll wie der erste. Während der Wiederherstellung des gestörten Gleichgewichtes („Erholung“) wird die Anspruchsfähigkeit für einen zweiten Reiz entweder ganz erloschen (absolutes Refraktärstadium) oder herabgesetzt sein (relatives Refraktärstadium), welch letzterer Fall in einem Ansteigen der Reizschwelle bzw. einer Verringerung der Erregungsgröße, also in einer Abschwächung der zweiten Reizwirkung zum Ausdruck kommen muß. Der Grad derselben wird durch die Stärke des Reizes und durch den Zeitpunkt seines Eintreffens bestimmt sein, da von dem letzteren abhängt, wieweit die Erholung gediehen, d. h. die vorangegangene

Gleichgewichtsstörung wieder ausgeglichen ist. Andererseits wird, solange ein „Rückstand“ der vorangegangenen Erregung vorhanden ist, die Möglichkeit bestehen, daß die durch den neuen Reiz erzeugte Erregung sich zu diesem addiert und so durch „Summation“ eine größere Gesamtwirkung erzielt, so daß also der erste Reiz eine Verstärkung der zweiten Reizwirkung zur Folge haben kann. Da nun auch die Größe des Erregungsrückstandes wieder von der Größe der vorangegangenen Erregung und von dem Grade der Erholung, also von dem inzwischen vergangenen Zeitintervall abhängen muß, so ergibt sich, daß der Endeffekt der lokalen Reizwirkung aus der Kombination oder algebraischen Summation zweier entgegengesetzter Momente resultiert, der Erregbarkeitsherabsetzung, die die Wirkung des zweiten Reizes zu vermindern, und des Erregungsrückstandes, der sie zu verstärken trachtet, zweier Faktoren, deren jeder wieder die Abhängige einer Reihe durch die jeweiligen Versuchsbedingungen gegebener Variablen (Reizgröße, Reizfolge, Erregbarkeitsverhältnisse, Reaktionsgeschwindigkeit usw.) darstellt. Eine weitere Komplikation entsteht noch dadurch, daß bei Geweben, bei denen wie beim Nervensystem die Erregung erst noch bis zum Erfolgsorgan fortgeleitet werden muß, alle die genannten Faktoren nicht bloß am Orte der Reizeinwirkung, sondern längs der ganzen Strecke, durch welche diese Zuleitung erfolgt, einen maßgebenden Einfluß ausüben und so den schließlichen Ausfall der Reaktion mitbestimmen.

Am Nervensystem ist der Einfluß der Narkose auf die Interferenz von Reizwirkungen Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Fröhlich (191) beobachtete, daß zwei in einem bestimmten Intervall aufeinanderfolgende Reize, die sich unter normalen Verhältnissen summieren, dies in der Narkose erst dann tun, wenn das Intervall bedeutend verlängert wird. Da, wie oben auseinandergesetzt, ein zweiter Reiz erst dann wirken kann, wenn die Erholung bis zu einem gewissen Grade vorgeschritten ist, und in der Narkose also ein zweiter Reiz in einem sonst wirksamen Intervall unwirksam bleibt und erst später eine (summierte) Erregung herbeiführt, so folgerte Fröhlich, daß die Erholungszeit nach vorangegangener Erregung (das „Refraktärstadium“ im weiteren Sinne) durch die Narkose verlängert werde, was auch Boruttau (86) bereits früher vermutet hatte. Diese Verlängerung des Restitutionsprozesses würde wieder das

längere Bestehen eines „Erregungsrückstandes" veranlassen, auf das, wie schon in einem früheren Kapitel auseinandergesetzt wurde, Fröhlich das „scheinbare Erregungsstadium" der Narkose in der durch Abb. 1 (S. 21) veranschaulichten Weise zurückzuführen sucht.

Die Annahme Fröhlichs und Verworns, daß eine Verlängerung der Summationszeit notwendigerweise auf einer Verzögerung des Restitutionsvorganges beruhen und so ohne weiteres ein Maß derselben darstellen müsse, ist jedoch irrig, weil sie die Beeinflussung des Reizerfolges durch die Art der Erregungsleitung nicht berücksichtigt. Nach Adrian und Lucas (4) würde man zwei Arten von Summationsvorgängen voneinander zu unterscheiden haben: 1. eine Summation der „lokalen Erregungsvorgänge" am Orte der Reizung und 2. eine Summation der „Erregungswellen", welche beiden Prozessen nach der Auffassung von Lucas ganz verschiedener Natur wären. Aber auch wenn man diese Auffassung nicht teilt, und den lokalen Erregungsvorgang, der durch den äußeren Reiz herbeigeführt wird, mit dem der Erregungsleitung zugrunde liegenden als prinzipiell gleichartig ansieht, ergibt sich die Möglichkeit einer Verlängerung der Summationszeit trotz unveränderter Geschwindigkeit des Restitutionsvorganges bei Vorhandensein eines Dekrements der Leitung, wie es für die Narkose erwiesen ist. In diesem Falle hängt es von der Größe der Erregungswelle ab, ob sie die mit Dekrement leitende Nervenstrecke zu überwinden vermag oder vorher erlischt, und eine Erregungswelle, die bei dekrementloser Leitung groß genug war, um bis zum Erfolgsorgan zu gelangen, wird es daher nicht sein müssen, wenn die Leitung wie in der Narkose mit Dekrement erfolgt. Nimmt man nun an, daß die Größe der während des Restitutionsprozesses durch einen Reiz erzeugten Erregungswelle von dem Zeitpunkte abhängt, in welchem der Reiz eintrifft, etwa so, wie die Größe einer Extrasystole des Herzens davon abhängt, bis zu welchem Grade die Diastole bereits gediehen ist, so wird begreiflich, daß zu einem Zeitpunkte, in welchem unter normalen Umständen ein Reiz von bestimmter Intensität eine für die Summation wirksame Erregungswelle auszulösen vermag, in der Narkose noch keine Wirkung erzielt werden kann, weil die Größe der Erregung nicht ausreicht, um das Dekrement zu überwinden; dies wird erst eine stärkere Erregung, wie sie ein später eintreffender Reiz erzeugt, zu tun vermögen. Bei Leitung mit

Dekrement wird somit auch bei unveränderter Geschwindigkeit des Restitutionsvorganges die Summationszeit eine Verlängerung erfahren. — In der Tat konnte Lucas (400) nachweisen, daß, wenn man einen Nerven ganz gleichmäßig durch Umspülen mit Alkohollösung narkotisiert, die Summationszeit eine um so größere Verlängerung erfährt, je weiter zentral sie untersucht wird, d. h. je größer das Dekrement ist, das die Erregungswelle zu überwinden hat. Somit ist nachgewiesen, daß die Narkose die Summationszeit verlängert, nicht aber, daß dies auf einer Verzögerung des Restitutionsprozesses beruht, die ja in diesem Versuche zentral genau so groß sein müßte wie peripher. Auf Grund scharfsinniger Untersuchungen, deren Darlegung im einzelnen hier zu weit führen würde, kommen Adrian (2) und Lucas (400) vielmehr zu dem Schluß, daß zu einem Zeitpunkt, in welchem die Summationszeit bereits eine deutliche Verlängerung aufweist, der Erholungsvorgang mit unveränderter Geschwindigkeit abläuft, die Verlängerung der Summationszeit somit ausschließlich durch das Dekrement der Erregungsleitung bedingt wird.

Mit dieser Erkenntnis würde natürlich auch die Erklärung hinfällig, die Fröhlich für das anfängliche Erregungsstadium der Narkose zu geben suchte. Doch wurde bereits früher (S. 24) dargelegt, daß dieses „Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung" ohnehin keinerlei prinzipielle Bedeutung besitzt, da für die Mehrzahl der Fälle sich nachweisen läßt, daß die bei schwachen Narkosegraden zu beobachtenden Erregungserscheinungen „echte" und nicht „scheinbare" sind.

Paradoxes Stadium und periphere Hemmungen. — Die Feststellungen von Lucas und Adrian sind von besonderer Bedeutung für die Erklärung einer eigenartigen Beeinflussung des Erregungsvorganges durch die Narkose, die von Wedensky (660, 661) entdeckt wurde. Dieser fand, daß in einem bestimmten Stadium lokaler Narkose des Nerven, das er später als das „paradoxe Stadium" bezeichnete, faradische Reizung mit schwachen Strömen eine tetanische Kontraktion des Muskels herbeiführte, während bei starker Reizung bloß eine Anfangszuckung zu beobachten war. Ganz analoge Erscheinungen wurden mit verschiedener Reizfrequenz von Hofmann (279) am Nerv-Muskelpräparat festgestellt: Bei Reizung mit hoher Frequenz sank der

so erzeugte Tetanus rasch ab, um so schneller, je höher die Frequenz war. Bei Vergiftung mit Äther, Curare, Nikotin, sowie bei Ermüdung erfolgt dieses Absinken schon bei niedrigerer Reizfrequenz, und in diesem Stadium reagiert das Präparat auf wenig frequente Reizung mit einem anhaltend hohen Tetanus, auf frequente Reizung dagegen nur mit einem Anfangstetanus. Die gleichen Wirkungen konnten auch, entsprechend den Beobachtungen Wedenskys, mit verschiedenen Reizstärken erzielt werden (Hofmann, 280). Wedensky beobachtete weiter, daß auf dieses „paradoxe" Stadium ein „hemmendes" folgt, in welchem der Effekt einer in der narkotisierten Strecke erfolgenden Reizung durch gleichzeitige Einwirkung einer zweiten außerhalb oder gleichfalls innerhalb der narkotisierten Strecke applizierten „gehemmt" wird. Da dieses Stadium außer durch Narkose auch durch die verschiedenartigsten Reizmittel hervorgerufen werden konnte, bezeichnete er es mit dem allgemeineren Ausdruck „Parabiose", und führte diese auf einen eigentümlichen, „der Muskelstarre analogen" dauernden „Erregungszustand" zurück, durch den er die verschiedenen Erscheinungen zu erklären versuchte. Ein näheres Eingehen auf die komplizierten, mit allen unseren sonstigen Erfahrungen über die Natur der Narkose in Widerspruch stehenden Deduktionen des Verfassers erscheint wohl um so weniger erforderlich, als, wie wir gleich sehen werden, die Erscheinungen, auf die sie sich gründen, durch die bekannten Eigentümlichkeiten der Erregungsvorgänge recht wohl erklärbar sind.

Fröhlich (191, 193) erklärte, entsprechend der oben erörterten Zurückführung der Vergrößerung der Summationszeit auf eine Verlängerung des Refraktärstadiums, die Wedenskyschen Erscheinungen durch die Annahme, daß in dem durch Narkose, Erstickung, Ermüdung u. dgl. erzeugten „paradoxen Stadium" von einer Reizserie stets nur der erste Reiz zur Wirkung gelangen könne („Anfangszuckung"), weil jeder folgende in das verlängerte Refraktärstadium des vorangehenden hineinfalle. Sowohl der Einfluß der Reizfrequenz wie der Reizstärke, wie schließlich auch die „peripheren Hemmungen" Wedenskys würden hierdurch in einfacher Weise verständlich: Bei geringer Frequenz findet jeder folgende Reiz bereits eine für die Wirkung ausreichende Erholung vor, bei höherer fällt er in das Refraktärstadium des vorhergehenden und bleibt unwirksam. In gleicher Weise würde eine Vermehrung der Reizstärke wirken, da die Erholungszeit nach einem starken

Reiz größer sei als nach einem schwachen. Da bei gleichzeitiger faradischer Reizung an zwei verschiedenen Nervenstellen die so erzeugten Erregungswellen entweder im gleichen Zeitpunkt dieselben Nervenstellen treffen und sich dann in ihrer Stärke summieren, oder zu verschiedenen Zeiten, in welchem Falle die Frequenz der Erregungswellen vermehrt wird, so würden die hierbei zu beobachtenden Hemmungen in ihrem Mechanismus vollkommen mit der Wirkung der einfachen Frequenz- oder Intensitätssteigerung bei Reizung einer Nervenstelle übereinstimmen.

In mancher Hinsicht verwandt ist die von Hofmann (281) gegebene Erklärung, die jedoch den Sitz des Wedenskyschen Phänomens zur Gänze in die Nervenendorgane und Muskeln verlegt. Durch Ermüdung würde die Zeit, die nach jeder Erregung erforderlich ist, um die Leistungsfähigkeit des Nervenendorgans und des Muskels (bei den oben erwähnten Giftwirkungen, insbesondere die des ersteren) wiederherzustellen, eine Verlängerung erfahren. Infolgedessen würde bei genügend frequenter Reizung der zweite Reiz bereits zu einer Zeit eintreffen, in welcher die Leistungsfähigkeit noch stark herabgesetzt ist, und daher eine geringere Wirkung erzielen als nach einem längeren Intervall, eine um so geringere, je weiter die Ermüdung vorgeschritten ist. Daher der „Anfangstetanus" mit raschem Absinken der Zuckungshöhe. Mit dieser Verringerung der Leistungsfähigkeit würde auch eine Abschwächung, ein Dekrement der Erregungsleitung, in den Nervenendorganen einhergehen, welches die Intensität der schwachen Erregungswellen so weit vermindern würde, daß sie den Muskel nicht zu erreichen oder wenigstens nicht zu erregen vermögen. Daher das Absinken der Zuckungshöhe bei Reizung mit (infolge ihrer raschen Aufeinanderfolge unwirksamen) frequenten, und das Wiederansteigen bei minder frequenten Reizen. Die analoge Wirkung der starken Reize gegenüber den schwachen würde sich schließlich durch die Annahme erklären, daß bei Anwendung schwacher Reize unter den gegebenen Bedingungen verminderter Leistungsfähigkeit und Leitung mit Dekrement überhaupt nicht jeder Reiz wirksam ist, sondern nur jeder zweite oder dritte usw., weil die unmittelbar auf einen wirksamen Reiz folgenden in das Refraktärstadium der Zuleitungswege hineinfallen. Die Reizung des Muskels erfolgt also gar nicht in dem Rhythmus der applizierten Reize, sondern in einem minder frequenten, wie dies schon frühere Autoren beobachtet hatten. Wedensky sprach geradezu

von einem „Transformationsstadium“. Bei größerer Reizstärke aber wird ein jeder der vorher unwirksamen Reize wirksam, so daß nunmehr auch die Reizung des Muskels mit einer größeren Frequenz erfolgt, die in der vorher erörterten Weise die Abschwächung der Wirkung herbeiführt. Somit wird die Wirkung der Erhöhung der Reizintensität auf eine solche der Reizfrequenz zurückgeführt.

Da die Wedenskyschen „Hemmungserscheinungen“ bei ganz lokaler Narkose oder Schädigung einer Nervenstrecke zu beobachten sind, also unter Bedingungen, unter denen weder Veränderungen der Nervenendorgane noch solche der Muskeln in Frage kommen, so bedurfte die Hofmannsche Vorstellung einer Abänderung, um für diese Fälle anwendbar zu sein. Als eine solche stellt sich in der Hauptsache die Erklärung dar, die Lucas (398) auf Grund seiner von Adrian (2) später weitergeführten Untersuchungen gegeben hat. Lucas fand, daß entgegen der von Fröhlich seiner Theorie zugrunde gelegten Annahme weder am Muskel selbst, noch am Nerv-Muskelpräparat bei Reizung vom Nerven aus, ein Reiz, der in das Refraktärstadium eines vorangehenden fällt, dieses zu verlängern und so einen darauffolgenden unwirksam zu machen vermag, vielmehr stets nur eine Summation der Wirkung mit der des letzteren herbeiführt. Die gleichzeitige Untersuchung des Aktionsstromes des Nerven und der Muskelzuckung ergab nun, daß ein zweiter Reiz, der auf einen ersten in einem Intervall nachfolgt, das zu kurz ist, um eine Zuckung des Muskels herbeizuführen, dennoch eine durch den Aktionsstrom nachweisbare Erregungswelle erzeugt. Läßt man einen Reiz außerhalb des Refraktärstadiums eines vorangehenden gerade in dieses Intervall fallen, in welchem eine Erregungswelle erzeugt wird, die keine Muskelzuckung auslöst, so kann ein solcher Reiz, obwohl er für den Muskel unwirksam ist, dennoch die Intensität eines nachfolgenden und sonst wirksamen Reizes so weit abschwächen, daß auch er keine Muskelzuckung hervorruft. Hält man diese Beobachtungen mit den neuen Untersuchungen über das Dekrement der Erregungsleitung zusammen, das auch die Ursache für die Verlängerung der Summationszeit darstellt, so erklärt sich die schwächere Wirkung frequenter Reize demnach in der Weise, daß bei Leitung mit Dekrement bei einer bestimmten Frequenz jeder Reiz in ein Intervall fällt, in welchem die von ihm erzeugte Erregungswelle zwar zu schwach ist, um das Dekrement der Leitung zu überwinden, aber

gleichwohl ihre Wirkung darin äußert, daß sie die folgende Erregungswelle wieder so weit abschwächt, daß sie infolge des Dekrements gleichfalls erlischt.

Sieht man genau zu, so wird man finden, daß die Lucassche Erklärung in einem wesentlichen Punkte mit der Fröhlichschen übereinstimmt, und der Streit hier bloß von einer verschiedenen Auffassung des Wortes „Refraktärstadium" herrührt, dessen Sinn von Fröhlich nicht mit genügender Klarheit präzisiert wurde. Lucas meint nämlich das „absolute" Refraktärstadium, in welchem ein Reiz von bestimmter Größe überhaupt wirkungslos bleibt. Versteht man dagegen, wie dies Fröhlich augenscheinlich tut, unter (relativem) Refraktärstadium die ganze Zeit, innerhalb deren die Größe einer Erregung durch die vorangehende noch beeinflußt wird, so ist ersichtlich, daß auch der Lucasschen Auffassung die Annahme zugrunde liegt, daß unter den Bedingungen, unter denen das Wedenskysche Phänomen zu beobachten ist, jeder Reiz noch in das Refraktärstadium des vorangehenden hineinfällt, da die Abschwächung der Intensität der Erregungswelle in einem bestimmten Intervall ja nur von der Nachwirkung des vorangehenden Reizes herrühren kann. Der Hauptunterschied der Auffassungen liegt auch hier, ebenso wie bei der Erklärung der Verlängerung der Summationszeit in der Narkose, darin, daß Fröhlich die Ursache für das Erlöschen der Erregung in einer Verlängerung des Refraktärstadiums und in einer lokalen Interferenz der Reizwirkungen am Reizort sucht, Lucas dagegen in dem Dekrement der Erregungsleitung, welches bewirkt, daß die vom Reizorte ausgehenden Erregungswellen unter den gegebenen Bedingungen auf dem Wege zum Muskel erlöschen.

Die paradoxe Wirkung der Reizstärke im Wedenskyschen Phänomen sucht Lucas in Übereinstimmung mit Hofmann auf eine solche der Reizfrequenz zurückzuführen, durch die Annahme, daß bei schwacher Reizungsintensität der auf einen Reiz a folgende Reiz b in das (absolute) Refraktärstadium fällt und so unwirksam bleibt, während der zweitnächste Reiz wieder eine Wirkung hervorruft, so daß also der Muskel in Wahrheit nur mit der halben Frequenz gereizt wird, während bei starker Reizung auch b soweit wirksam wird, daß er das Refraktärstadium durchbricht und eine Erregungswelle erzeugt, die, zwar zu schwach, um den Muskel zu erreichen, doch wieder die Intensität der nach-

folgenden soweit vermindert, daß auch sie durch das Dekrement der Leitung erlischt.

Wesen der Erregungsleitung.

Fröhlich und Verworn (vgl. die zusammenfassende Darstellung in 633) haben in sinnreicher Weise die verschiedenen Summations- und Hemmungserscheinungen auf einen im Prinzip gleichartigen Mechanismus lokaler Reizinterferenz zurückzuführen gesucht. Lucas und seine Schüler haben überzeugend dargetan, daß diese Erklärung für viele Fälle nicht zutrifft, und daß ein großer Teil der eben erörterten Erscheinungen nicht auf der lokalen Interferenz der Erregungsvorgänge am Reizort, sondern auf den Veränderungen der Erregungswelle bei ihrer Weiterleitung beruht. Die Sonderung dieser beiden Mechanismen, die in einer durch den Scharfsinn der Deduktionen wie durch die Präzision der Methodik gleich bewundernswerten Weise durchgeführt ist, nötigt nun aber unseres Erachtens durchaus nicht dazu, mit Lucas (vgl. 399), auch eine prinzipielle Verschiedenartigkeit beider anzunehmen und unsere Vorstellungen durch die unbewiesene und daher überflüssige Auffassung zu komplizieren, daß der durch den äußeren Reiz ausgelöste „lokale Erregungsvorgang" und der der „fortgeleiteten Erregungswelle" zugrunde liegende Vorgang grundverschiedene Prozesse seien. Vielmehr sind alle vorliegenden Beobachtungen sehr wohl mit der Theorie vereinbar, die das Wesen der Erregungsleitung darin sucht, daß die Erregung eines Teilchens den Reiz darstellt, der in dem benachbarten den Erregungsvorgang auslöst usf.

Aus der Feststellung, daß in einer narkotisierten Nervenstrecke das Dekrement der Erregungsleitung sogleich mit der Erhöhung der Reizschwelle einsetzt, glaubt Lucas (400) folgern zu können, daß die Erhöhung der Reizschwelle auch lediglich durch das Dekrement bedingt sei und demgemäß auch gar nicht in der bisher üblichen Weise als Maß der „Erregbarkeit" dienen könne, die durch die Narkose vielleicht gar nicht beeinflußt werde. Es ist schon betont worden, daß die Bestimmung der Reizschwelle in der Tat niemals die Erregbarkeit allein mißt, sondern immer auch noch die Leitfähigkeit, eine Tatsache, deren Nichtbeachtung, wie wir gesehen haben, vielfach zu irrigen Schlußfolgerungen geführt hat. Aber auch die extreme Auffassung von Lucas ist nicht minder verkehrt. Lucas vergißt, daß in dem ersten Stadium der

Narkose die Reizschwelle in der narkotisierten Strecke bereits zu einer Zeit ansteigt, in welcher sie zentral von derselben noch unverändert ist (Grünhagens Versuch), obwohl doch die von hier ausgehende Erregungswelle ein noch stärkeres Dekrement erfahren muß als eine weiter peripher erzeugte. Dies ist nur durch die Annahme erklärbar, daß innerhalb der narkotisierten Strecke die Erregbarkeit herabgesetzt ist, und das gleichzeitige Einsetzen der Leitung mit Dekrement erklärt sich in einfachster Weise daraus, daß dieses eben eine Folge der Herabsetzung der Erregbarkeit darstellt. Denn wenn die Erregungsleitung darauf beruht, daß der lokale Erregungsvorgang jeweils den Reiz für die Erregung des Nachbarteilchens darstellt, dann muß, sofern unter diesen Bedingungen die Erregungsgröße von der Reizgröße abhängt, wie dies oben erwiesen wurde, offenbar jede Herabsetzung der Erregbarkeit dazu führen, daß die Erregung von Teilchen zu Teilchen immer schwächer wird. Das Dekrement der Erregungsleitung beruht nicht auf irgendeinem „wachsenden Widerstand" von rätselhafter Natur, sondern ist eine selbstverständliche Folge jeder Herabsetzung der Erregbarkeit.

Zum Schlusse möge noch darauf hingewiesen werden, daß die Vorstellung, nach welcher die Erregungsleitung in der Erregung eines Teilchens durch das benachbarte besteht, zwar selbstredend die Möglichkeit einer Erhaltung der Leitfähigkeit bei verschwundener Erregbarkeit ausschließt, nicht aber notwendig das Umgekehrte. Bei der Leitung mit Dekrement wird die Erregung, die ein Teilchen dem benachbarten mitteilt, immer schwächer, und die vom Reizort ausgehende Erregungswelle erlischt um so rascher, je größer das Dekrement ist. Der Grenzfall würde offenbar dargestellt durch eine Erregung, die bereits an Ort und Stelle erlischt, d. h. wo die Erregbarkeit dermaßen herabgesetzt ist, daß durch starke äußere Reize zwar noch ein ganz lokaler Erregungsvorgang ausgelöst werden kann, dieser aber zu schwach ist, um auch nur die unmittelbar benachbarten Teilchen in Erregung zu versetzen. Es ist nicht bekannt, ob diese Denkmöglichkeit unter irgendwelchen Bedingungen im Nervensystem realisiert ist, da ihrem Nachweis unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstehen dürften; wohl aber werden wir bei den kontraktilen Organen Erscheinungen kennen lernen, welche in der Tat zu einer derartigen Deutung herausfordern.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend können wir somit auf Grund der Gesamtheit der am peripheren Nervensystem angestellten Untersuchungen die Wirkung der Narkose auf den Erregungsvorgang folgendermaßen darstellen: Durch die Narkose wird — meist nach vorübergehender Steigerung bei schwacher Konzentration — die Erregbarkeit der lebendigen Substanz herabgesetzt. Diese gehorcht nicht mehr dem „Alles-oderNichts-Gesetz", sondern ist in ihrerErregungsgröße abhängig von der Reizgröße. Die Folge davon ist, daß die Erregung jedes Teilchens eine immer schwächere Erregung des benachbarten hervorruft, die Erregungswelle also auf ihrem Wege eine immer größere Abschwächung erfährt (Dekrement der Erregungsleitung), mit der auch eine Verlangsamung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung einhergeht. Infolge des Dekrements der Erregungsleitung werden Erregungswellen, die unter gewöhnlichen Bedingungen stark genug sind, um eine Wirkung herbeizuführen, durch Erlöschen unwirksam. So erklärt sich das etwaige Auftreten von „Aktionsströmen ohne Aktion" und von Erregungsstoffwechsel ohne Erregungserfolg, die scheinbare Trennung von Erregbarkeit und Leitfähigkeit, die Verlängerung der Summationszeit, die „paradoxen" Erscheinungen in der Wirkungsweise verschieden frequenter und verschieden starker Reize, sowie die „peripheren Hemmungen".

II. Muskelsystem.

Die Wirkung der Narkotika auf die muskulären Organe ist in zweifacher Hinsicht von besonderem Interesse: Einmal wieder als Mittel zur Analyse des Erregungsvorganges, das manchen beachtenswerten Beitrag zur Kenntnis desselben geliefert hat, zweitens aber auch als Mittel zum Studium des Mechanismus der Narkose.

1. Herz.

Von dem ersteren Gesichtspunkte aus verdient zunächst die Wirkung auf das Herz eine kurze Erörterung, da sie mit als Argument in dem Streit um den myogenen oder neurogenen Ursprung der Herztätigkeit verwendet wurde. Schon vor langer Zeit hat

Rajewsky (507) beobachtet, daß das Froschherz durch Chloralhydrat in einen Zustand versetzt wird, in welchem die automatische Tätigkeit erloschen ist, das Herz dauernd in Diastole still steht, die Anspruchsfähigkeit auf äußere Reize aber erhalten ist, da diese jedesmal mit einer Kontraktion beantwortet werden. Diese Erscheinung, die nicht für das Chloralhydrat spezifisch ist, sondern auch bei anderen Narkoticis (Chloroform, Alkohol; vgl. Vernon, 618) beobachtet wurde, ist zuerst von Harnack und Witkowski (252) mit Rücksicht auf die Theorie der Herztätigkeit zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht worden. Sie beobachteten, daß unter der Einwirkung von Chloralhydrat und Monojodaldehyd (Jodal) das Herz nach einer anfänglichen Steigerung der Tätigkeit, die sie auf eine direkte Reizung der Muskelfasern zurückführten, dauernd stillsteht, aber auf jeden mechanischen Reiz sich kontrahiert, und durch dauernd erregend wirkende Mittel, wie Physostigmin, zu rhythmischem Schlagen gebracht werden kann. Teilt man das Herz durch eine quere Ligatur in zwei durch eine Muskelbrücke miteinander verbundene Hälften, so tritt bei lokaler Applikation von Jodal auf die obere Hälfte Herzstillstand ein, bei Einwirkung auf die untere dagegen nicht, ein Beweis, daß das Jodal zunächst nur auf die automatischen Apparate der Reizerzeugung einwirkt und nicht auf die Muskelfasern. In einer neueren Arbeit hat Harnack (251) nochmals die Bedeutung dieser Versuche als Argumente zugunsten der neurogenen Herztheorie diskutiert.

Die genaue Untersuchung dieses Verhaltens durch Böhme (81) ergab, daß zu Beginn der Vergiftung mit Chloralhydrat alle Herzfunktionen, auch die (elektrisch untersuchte) Anspruchsfähigkeit für künstliche Reize, gleichmäßig abnehmen, daß aber später die letztere unverändert bleibt, ja sogar etwas gesteigert wird (wie dies auch unter anderen Einflüssen bei Herabsetzung der spontanen Tätigkeit des Herzens beobachtet wurde), während die automatische Funktion weiter abnimmt und schließlich erlischt. Mithin beruht die Verlangsamung, bzw. der Stillstand der Herztätigkeit durch Chloralhydrat, der durch den antagonistisch wirkenden Campher wieder aufgehoben werden kann, entsprechend den Anschauungen der vorangehenden Autoren auf einer Schädigung der Reizerzeugung, die allerdings nicht notwendig im Sinne der neurogenen Theorie gedeutet werden muß, da ja auch die myogene eine Sonderung der automatischen Funktion anzunehmen genötigt ist.

In Weiterführung dieser Versuche an der abgeklemmten Herzspitze fand nun Rohde (521), daß auch die übrigen Eigenschaften des Herzens unter der Einwirkung von Chloralhydrat eine Änderung erfahren, indem die Refraktärzeit stark herabgesetzt wird, so daß schließlich Summation von Zuckungen und Tetanus durch frequente Reizung erzielt werden kann, während umgekehrt die Fähigkeit, auf dauernde Reize (konstanten Strom, Erhöhung des Innendrucks und zuletzt auch chemische Reizung durch Kochsalzkrystalle) mit rhythmischen Kontraktionen zu reagieren, verloren geht. Somit ergibt sich als Resultat der (völlig reversiblen) Lähmung der Verlust der für den Herzmuskel sonst charakteristischen Eigenschaften, wie man ihn in analoger Weise bei Organen, die zweifellos mit Nervenzentren versehen sind, durch Ausschaltung der letzteren herbeiführen kann (Ringmuskulatur des Darmes nach Magnus, 413, Limulusherz nach Carlson, 120). Und so folgert der Verfasser aus seinen Versuchen (S. 121): „In der Tat verhält sich der Herzmuskel in der Chloralvergiftung wie ein Darmstück oder wie ein Limulusherz, die man ihrer Zentren beraubt hat: Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität sind in beiden Fällen erhalten, Rhythmizität auf Dauerreize und refraktäre Periode sind verschwunden. In diesem Sinn können meine Beobachtungen als Stütze der neurogenen Theorie der Herzbewegung dienen."

Während Bornstein (85) die Beobachtungen Rohdes hinsichtlich des Summationsvermögens des vergifteten Herzmuskels durch Zurückführung auf die Bowditchsche Treppe mit der myogenen Theorie in Einklang zu bringen suchte, schloß sich Carlson (120) auf Grund von Versuchen am Limulusherzen vollkommen der Auffassung Rohdes an. Er fand, daß bei lokaler Applikation von Chloralhydrat auf das isolierte Hinterende des Herzganglions zunächst eine mit der Konzentration wachsende Reizwirkung auftritt, die sich in einer Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlages äußert und sogar einen unvollkommenen Tetanus des betreffenden Herzabschnittes herbeiführen kann, bevor die depressorische Phase eintritt, die schließlich zu einer Einstellung der Tätigkeit des Ganglions führt. Dagegen wirkt Chloralhydrat in dem das Herz umspülenden Seewasser aufgelöst nur Erregbarkeit vermindernd ohne vorübergehende Reizung. Wegen der größeren Empfindlichkeit des Herzganglions ist bei gleichzeitiger Einwirkung der Lösung auf dieses und das Herz zuerst eine stimulierende Wirkung zu beobachten (ganz ent-

sprechend den Beobachtungen am Froschherzen). Die Lähmung ergreift die Herzteile in der folgenden Reihenfolge: Ganglion, Nerven oder Nervenendigungen, Muskeln. Die Automatie und die Reflextätigkeit des Ganglions verschwinden gleichzeitig. Die Nerven reagieren bis doppelt, der Muskel bis drei- oder viermal so lang wie das Ganglion.

Da die am Limulusherzen gewonnenen Erfahrungen keine absolute Verallgemeinerung zulassen und das Chloralhydrat zweifellos auch auf die Muskelsubstanz selbst wirkt, so kann man nicht behaupten, daß die im vorangehenden angeführten Versuche nun als unbedingte Beweise für die Richtigkeit der Theorie vom neurogenen Ursprung der Herztätigkeit angesehen werden könnten; aber bei vorurteilsloser Betrachtung wird man zugestehen müssen, daß die vorzugsweise Beeinflussung der reizbildenden Apparate, die derjenigen des Herzmuskels vorangeht, wie eben die narkotische Wirkung auf nervöse Zentralorgane jener auf die Muskeln voranzugehen pflegt, und die von Rohde in allen Einzelheiten festgestellte Übereinstimmung des Verhaltens des mit Chloralhydrat vergifteten Herzens mit der nach Magnus ihres Nervenplexus beraubten Ringmuskulatur des Darms, ihre einfachste und natürlichste Erklärung durch die Annahme einer primären Lähmung nervöser Mechanismen erfährt und eine Deutung im Sinne der myogenen Theorie nur auf Grund komplizierter und gekünstelter Hypothesen möglich erscheinen läßt.

Der erregbarkeitsvermindernde Einfluß des Chloralhydrats auf die reizbildenden Apparate erklärt nach O. Loewi (395) auch die schon von Langendorff (353) beobachtete und auf eine Schwächung der motorischen Herzganglien bezogene verstärkende Wirkung, die dieses Narkotikum auf den Effekt der Vagusreizung ausübt. Nach Loewi würde normalerweise während der durch die Vagusreizung bedingten Hemmung der Herztätigkeit eine Funktionssteigerung der reizbildenden Apparate stattfinden, die das Wiederschlagen des Herzens herbeiführt. Die durch das Chloralhydrat erzeugte Herabsetzung der Tätigkeit der letzteren Mechanismen verhindert die Wiederkehr der Herzaktion während der Vagusreizung. Eine Verstärkung der Vagushemmung ist beim Froschherzen auch für den Alkohol von Ruttgers (530) gefunden worden, der sie jedoch durch einen erregenden Einfluß auf die hemmenden Mechanismen des Herzens erklärt, während umgekehrt Äther bereits in einem Bruchteile der herzlähmend

wirkenden Konzentration eine Ausschaltung des hemmenden Apparates bewirken würde.

Von allgemeinem Interesse ist schließlich noch die Beobachtung von Rohde und Ogawa (522), daß die Vergiftung mit Chloralhydrat beim Säugetierherzen stets die Tätigkeit stärker herabsetzt als den Sauerstoffverbrauch, so daß kein Parallelismus zwischen diesen beiden Prozessen besteht, ganz entsprechend den in einem früheren Abschnitt (S. 54) erwähnten Beobachtungen Wintersteins über Narkose und Sauerstoffverbrauch des isolierten Froschrückenmarks.

2. Quergestreifte und glatte Muskeln.

Seit langem ist die Tatsache bekannt, daß verschiedene narkotische Stoffe am Muskel einen starreartigen Zustand herbeiführen. Die erhärtende Wirkung des Alkohols ist bereits 1797 von Humboldt (287) an der Muskulatur von Würmern, Fröschen und Säugetieren festgestellt, die besonders auffällige, durch Chloroform hervorzurufende Starre zuerst 1849 von Coze (134) beobachtet und von Kußmaul (349, daselbst die ältere Literatur) genauer untersucht worden. Der letztere zeigte auch, daß im Gegensatze zu den Angaben von Coze und Flourens (174) auch Äther in entsprechend starker Dosis Starre hervorzurufen vermag.

Die Möglichkeit einer allgemeineren Bedeutung dieser Erscheinung hat als erster Ranke (509) erkannt. Schon Kußmaul hatte die Starre auf eine direkte Einwirkung der Narkotika auf die Muskelsubstanz bezogen. Ranke fand, daß klarfiltrierte Myosinlösung, die sonst tagelang klar bleibt, unter der Einwirkung narkotischer Dämpfe allmählich getrübt wird, am raschesten durch Chloroform, langsamer durch Äther, ganz langsam durch Alkoholdampf. Da auch klare Lösungen von Nervensubstanz eine solche Trübung erfuhren, wies Ranke auf die Möglichkeit hin, daß in dieser Analogie vielleicht der Schlüssel für das Verständnis der Wirkung der Narkotika liege. Eine klare Formulierung einer solchen Auffassung hat später Cl. Bernard (50, S. 154) gegeben. Während Kußmaul die schon von älteren Autoren und auch ihm selbst beobachtete Wiederkehr der Biegsamkeit der durch Chloroforminjektion starr gewordenen Muskeln lediglich (und in seinen Versuchen wohl auch mit Recht) auf ein der Lösung der Totenstarre entsprechendes „gänzliches Absterben" zurückführte, gab Bernard an, daß bei schwacher Konzentration eine reversible Veränderung auftritt,

bei welcher der Muskel seine Erregbarkeit verliert und unter dem Mikroskop eine Trübung der Muskelfasern zeigt; diesen Zustand von „Semi-Koagulation“ machte Bernard zur Grundlage seiner später noch eingehender zu erörternden Theorie der Narkose.

Die auffällige Erscheinung der chemischen Starre ist dann zuerst von Bernstein und seinen Schülern in Hinblick auf das Problem der Muskelerregbarkeit und der Beziehungen zwischen Starre und Kontraktion genauer untersucht worden. Klingenbiel (325) beobachtete am ausgeschnittenen Sartorius des Frosches, daß durch Ammoniak und durch Äther eine vorübergehende starke Kontraktion mit nachfolgender Erschlaffung, also eine chemische Reizung, aber keine Starre, durch Chloroformdampf dagegen eine dauernde Starre hervorgerufen wurde. Der nach Ammoniakeinwirkung wiedererschlaffte Muskel konnte durch Chloroform nicht mehr zum Erstarren gebracht werden. Daraus folgert der Autor, daß zum Zustandekommen der chemischen Starre zwei Faktoren erforderlich seien: 1. eine Reizung der Muskelfasern, welche die Verkürzung bedinge und 2. die Gerinnung des Muskeleiweißes. Der durch Ammoniak unerregbar gewordene Muskel kann demgemäß auch nicht mehr in chemische Starre verfallen. Morgen (458) konnte das von Klingenbiel am Sartorius beobachtete Verhalten in ganz analoger Weise auch am Magenring des Frosches nachweisen, mit der einzigen Ausnahme, daß Äther keine Kontraktion, sondern (vielleicht infolge einer Lähmung der im Magenring enthaltenen Ganglienzellen und einer dadurch bewirkten Verminderung des Tonus) eine Verlängerung herbeiführte, ohne die Reizbarkeit oder die Fähigkeit durch Chloroform in Starre versetzt zu werden, zu beeinträchtigen. Ebenso wie Fäulnis würde auch Ammoniak den chloroformstarren Muskel wieder dehnen (wahrscheinlich infolge Lösung des geronnenen Myosins). Am Sartorius beobachtete Morgen bei Einwirkung von Äther einen Verlust der elektrischen Reizbarkeit, während die Fähigkeit in Chloroformstarre zu geraten, erhalten blieb. Diese der oben geäußerten Auffassung von der Natur der chemischen Starreverkürzung widersprechende Beobachtung würde sich nach dem Autor durch die Annahme erklären lassen, daß der Muskel bloß die elektrische, nicht aber die chemische Reizbarkeit verloren habe; eine solche Annahme würde sehr wohl möglich sein, weil der elektrische Strom den Muskel bloß an zwei Stellen reize und die Erregung sich über den übrigen Muskel weiterverbreiten müsse, während die

chemische Reizung an allen Punkten des Muskels angreift und so noch eine sichtbare Wirkung herbeizuführen vermag, wenn diese im ersteren Falle nicht mehr eintreten kann.

In einer zusammenfassenden Übersicht der Versuchsergebnisse seiner beiden Schüler hat Bernstein (53) seine Auffassung noch schärfer präzisiert, wonach bei der chemischen Starre zwischen der durch die chemische Reizung bedingten Verkürzung und der durch die Gerinnung des Eiweißes bedingten Veränderung zu unterscheiden sei, die nicht notwendig mit einer Verkürzung einherzugehen brauche. Die Gerinnung ist nach ihm „nicht die Ursache der Verkürzung, sondern die Ursache dafür, daß die Faser nach der Verkürzung sich nicht wieder ausdehnt" (S. 181). So werde durch Ammoniak die Gerinnung oder die „Starre" im engeren Sinne herbeigeführt, nicht aber die „Starreverkürzung". Da mit der ersteren selbstredend ein Verlust der Erregbarkeit verbunden ist, so können chemische Reizmittel wie Chloroform jetzt auch keine Verkürzung mehr herbeiführen. Die widersprechende Beobachtung des Eintritts der Chloroformstarre beim elektrisch unerregbar gewordenen Äthermuskel würde in der schon von Morgen angedeuteten Weise auf dem Unterschied zwischen der ein Leitungsvermögen voraussetzenden elektrischen Reizbarkeit einerseits und der chemischen, bzw. thermischen Reizbarkeit andererseits beruhen, bei welch letzteren jeder einzelne Querschnitt beeinflußt wird, und so auch geringe Reste von Erregbarkeit noch zu einer Gesamtwirkung führen können.

Die Beobachtungen Bernsteins und seiner Schüler sind mit verschiedenen Modifikationen noch von einer Reihe von Autoren bestätigt und im großen und ganzen auch in analoger Weise gedeutet worden. Tissot (587), der nicht berücksichtigte, daß ein Muskel aus verschiedenen voneinander unabhängigen Fasern besteht und auf diese Weise die Entdeckung machte, daß „starre" Muskeln noch lange ihre Erregbarkeit bewahren, fand gleichfalls, daß elektrisch und mechanisch unerregbar gewordene Muskeln ihre chemische Reizbarkeit gegenüber Chloroform, Äther und Ammoniak bewahren, und faßte die Gerinnung ebenfalls als eine der Verkürzung durch diese chemischen Reizmittel erst nachfolgende Erscheinung auf. Auch Kemp und Waller (317) beobachteten an durch Ermüdung elektrisch unerregbar gewordenen Froschsartorien das Auftreten einer vorübergehenden Kontraktion und einer negativen Schwankung bei flüchtiger Einwirkung von

S. 383) hat festgestellt, daß beim Muskel in tiefer, die Erregbarkeit völlig aufhebender Narkose, insbesondere durch Äther, nicht bloß, wie schon Ranke (509) gefunden hatte, der Demarkationsstrom erhalten bleibt, sondern auch der bei Durchleitung eines galvanischen Stromes auftretende anodische Nachstrom nicht aufgehoben, sondern zunächst sogar beträchtlich gesteigert wird. Um nun gleichwohl die Auffassung, nach welcher diese Polarisationserscheinung der Ausdruck eines Erregungsvorganges ist, aufrecht erhalten zu können, gibt Biedermann eine Erklärung, die mit der von Bernstein geäußerten Anschauung im Grunde völlig übereinstimmt. Er weist auf die Möglichkeit von Erregungsvorgängen hin, die nicht in einer Gestaltsveränderung des Muskels (Kontraktion) ihren Ausdruck finden, weil sie infolge der völligen Aufhebung des Leitungsvermögens sich nur ganz lokal äußern können. Zur Stütze dieser Auffassung weist Biedermann auf die Erscheinung des idiomuskulären Wulstes hin, sowie auf die Tatsache, daß zu Beginn der Narkose, wenn also das Leitungsvermögen noch nicht völlig erloschen ist, Reizung mit galvanischen Strömen eine deutlich sichtbare Kontraktion an der Kathode herbeiführt, während am anderen Ende des Muskels jede Spur einer negativen Schwankung des Ruhestromes fehlt. Eine Lokalisierung der Reizwirkung unter dem Einfluß lähmender Gifte hat später auch Hofmann (282) an der Chromatophorenmuskulatur der Cephalopoden beobachtet, indem er bei lokaler Applikation von Chloralhydrat die sonst zu beobachtende Ausbreitung des Effektes mechanischer und chemischer Reizung ausbleiben sah, eine Erscheinung, die von ihm in ähnlicher Weise gedeutet wird.

Gegen eine Übertragung dieser Beobachtungen auf die Fälle gänzlichen Fehlens der elektrischen und mechanischen Erregbarkeit ließe sich vielleicht einwenden, daß, da ja eine Reizung immer ein kleines Gebiet und niemals einen ideellen Punkt allein trifft, dann doch eben wenigstens diese wenn auch räumlich noch so beschränkte lokale Kontraktion nachweisbar sein müßte, während in Wirklichkeit nach Biedermanns eigenen Angaben auch bei mikroskopischer Untersuchung keinerlei Spur einer solchen zu entdecken ist. Aber Biedermann selbst hat bereits auf die subliminalen Erregungsvorgänge hingewiesen, deren Existenz durch die Summation einzeln unwirksamer Reize erwiesen wird, und die das Bestehen von Erregungsvorgängen anzeigen, die überhaupt nicht von einer Kontraktion begleitet sind. Die auch von Hof-

mann vertretene Annahme solcher Erregungsprozesse würde in vollem Einklange mit unseren modernen Anschauungen über den Kontraktionsprozeß stehen, nach welchen dieser erst die sekundäre (durch Quellung, Oberflächenspannungsveränderung oder dgl. bedingte) Folge eines primären chemischen Prozesses darstellt Wirkt aber ein Reiz, wie dies bei chemischen und thermischen Prozessen der Fall sein kann, auf die ganze Fläche des Muskels. dann kann entsprechend den Ausführungen Bernsteins die summierte Wirkung aller dieser einzeln subliminalen Erregungsvorgänge in einer Gesamtverkürzung des Muskels zum Ausdruck kommen. So erklärt sich, daß durch Narkose oder sonstige Einflüsse reversibel „unerregbar" gewordene Muskeln dennoch eine chemische Starreverkürzung erfahren und in Wärmestarre verfallen können, ja, daß sie, wie neuerdings Jensen (300) beobachtet hat, auch ihre thermische Reizbarkeit bewahren, d. h. durch ganz kurz dauernde thermische Einflüsse zu einer vorübergehenden Kontraktion veranlaßt werden können.

Schon am Schlusse unserer Erörterungen über die Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven ist darauf hingewiesen worden, daß die Vorstellung, nach welcher die Leitung einer Erregung in der Erregung jedes Teilchens durch den Erregungsvorgang des Nachbarteilchens besteht, ganz wohl vereinbar ist mit der Möglichkeit einer Aufhebung der Leitfähigkeit bei erhaltener Erregbarkeit, wenn man annimmt, daß bei hochgradiger Herabsetzung der letzteren die durch einen künstlichen Reiz erzeugte Erregung eines Teilchens zu schwach ist, um als Reiz auf das Nachbarteilchen wirken zu können. Und so können wir zusammenfassend sagen, daß die Narkotika (häufig nach vorübergehender Reizwirkung) den Muskel in einen Zustand versetzen, in welchem die Erregbarkeit noch erhalten, die Leitfähigkeit aber aufgehoben ist, so daß lokale Reizwirkungen keine Kontraktion mehr auszulösen vermögen. An diese reversible Narkose schließen sich irreversible Veränderungen an, die in der chemischen Starre ihren Ausdruck finden und auf deren mögliche Bedeutung für die Theorie der Narkose wir später noch zurückkommen werden.

III. Pflanzliche Organismen.

Wie schon bei der vergleichenden Betrachtung der Wirkungen der Narkotika hervorgehoben wurde, erstrecken sich diese ebenso

wie bei den tierischen auch bei den pflanzlichen Organismen über alle Lebenserscheinungen, die bisher zum Gegenstand der Untersuchung gemacht wurden, und es dürfte von allgemein physiologischem Interesse sein, einen kurzen Überblick über das hier vorliegende Beobachtungsmaterial zu geben.

1. Motilität und Sensibilität.

Es ist leicht begreiflich, daß auch bei den pflanzlichen Organismen diejenigen Erscheinungen zuerst in ihrer Beeinflußbarkeit durch die Narkotika untersucht wurden, die im tierischen Organismus zuerst die Aufmerksamkeit erregten, die Erscheinungen der Motilität und Sensibilität. Schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts, also gleich bei Einführung der Narkose in die ärztliche Praxis, ist die lähmende Wirkung des Äthers und Chloroforms auf die mit Beweglichkeit und Empfindlichkeit begabten Pflanzen, die Mimosen, zuerst von Clemens (127) und von Marcet (423), später von Bert (54) und Bernard (51) untersucht worden. Bert konnte feststellen, daß ganz entsprechend dem, was wir für die nervösen Zentralorgane kennen gelernt haben (vgl. S. 51), auch hier die Sensibilität früher beeinflußt wird als die Motilität, indem bei der Mimose die mechanische Reizbarkeit bereits zu einer Zeit aufgehoben ist, in der die periodischen Bewegungen noch fortdauern. Das von Heckel (258) untersuchte, der Bewegungslähmung vorangehende Reizstadium bei Einwirkung von Äther und Chloroform auf die Insekten fressende Drosera ist schon früher erwähnt worden (vgl. S. 13).

In besonderer Hinsicht auf das Problem der Scheidung von Sensibilität und Motilität hat in neuerer Zeit Rothert (526, daselbst auch ältere Literatur) die Wirkung der Narkose auf die Reizbewegungen von Mikroorganismen studiert. Es gelang in der Tat in vielen Fällen eine „Anästhesie“ zu erzielen, bei welcher die Empfindlichkeit für äußere Reize erlischt, obwohl die Beweglichkeit genügend erhalten ist, um die Ausführung der taktischen Reaktionen zu gestatten. Am häufigsten ließ sich die chemotaktische, bei einigen Formen auch die aerotaktische, osmotaktische und phototaktische Empfindlichkeit sistieren; doch erlischt die Sensibilität nicht immer früher als die Motilität, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß nur der Verlust der Reaktionsfähigkeit feststellbar ist, da bei Verlust der Motilität die Reaktion auch bei

erhaltener Sensibilität nicht erfolgen könnte. In einzelnen Fällen konnte auch eine verschiedene Empfindlichkeit einzelner Sensibilitätsformen beobachtet werden; so gelang bei Bact. Termo eine Trennung der Proschemotaxis von der Aposmotaxis, welche letztere bereits bei geringerer Konzentration sistiert wurde. Vielfach scheint es sich bei der Lähmung der Motilität überhaupt nicht um eine eigentliche Narkose, sondern um eine sekundäre Giftwirkung gehandelt zu haben. Denn während die Sensibilität sowohl bei Einwirkung von Äther, wie von Chloroform eine deutliche Abhängigkeit von der Konzentration und nicht von der Zeitdauer zeigte, und die Lähmung entweder augenblicklich in einem bestimmten Grade oder gar nicht eintrat, war die Wirkung auf die Motilität vielfach eine progressive, also wohl durch eine wachsende Giftwirkung bedingt. Doch war eine Unterscheidung vielfach schwierig und jedenfalls konnte mitunter auch nach völligem Bewegungsstillstand eine Erholung durch Aufhebung der Narkose erzielt werden. Eine Beeinflussung der anästhesierenden Wirkung durch das Licht (s. u.) war nicht festzustellen; wohl aber konnte durch Änderung der Lichtempfindlichkeit das Optimum der Lichtintensität eine solche Verschiebung erfahren, daß daraus eine Umkehrung der Phototaxis resultierte. So wurde bei Gonium und Chlamydomonas durch schwache Konzentrationen von Chloroform die negative Phototaxis in eine positive verwandelt; bei Gonium trat als Nachwirkung der Narkose dann eine Herabsetzung des Belichtungsoptimums ein (Umkehrung der positiven, Verstärkung der negativen Phototaxis).

Eine derartige Umänderung der Lichtstimmung ist an den Schwärmsporen von Chlamydomonas pulvisculus schon früher durch Elfving (168) festgestellt worden, der bei Einwirkung von 5—10%iger Ätherlösung ein eigentümliches Verhalten beobachtete: Die normalerweise in direktem Sonnenlicht negative Phototaxis wurde durch die Einwirkung des Äthers völlig umgekehrt, bei einer Belichtung dagegen, bei welcher die Sporen positiv phototaktisch sind, wurde der Eintritt der Ansammlung durch Äther beschleunigt. Der Verfasser glaubte hieraus schließen zu müssen, „daß durch Äther sowohl die Empfindlichkeit für schwache Reize, als auch das Vermögen, starke zu ertragen, gesteigert wird". Die durch die Herabsetzung der Lichtempfindlichkeit bedingte Verschiebung des Optimums dürfte jedoch für die Erklärung beider Reaktionen völlig ausreichen. Durch Chloroform in geeigneter

Konzentration konnte Elfving die Reaktion gegen Sonnenlicht bei erhaltener Beweglichkeit in zum Teil reversibler Weise aufheben. Er beobachtete ferner, daß die Annahme der Licht- bzw. Nachtstellung, welche die Chlorophyllplatten gewisser Blätter zeigen, durch Äther verhindert wird. — Von sonstigen Beobachtungen über die Wirkung der Narkose auf die Empfindlichkeit gegen Richtung bestimmende Reize seien jene von Czapek (138) über die Beeinflussung des Geotropismus zitiert.

Über den Einfluß der Narkose auf die Protoplasmaströmung, über den schon von Farmer und Waller (172), sowie Kauffmann (312) einige Beobachtungen mitgeteilt worden waren, hat in neuerer Zeit Josing (306, daselbst auch ältere Literatur) genauere Untersuchungen ausgeführt und hierbei einen merkwürdigen Einfluß der Belichtung auf diese Wirkung festgestellt: Die Protoplasmaströmung verschiedener Pflanzen wird durch Verdunkelung an sich nur wenig beeinflußt, bei gleichzeitiger Einwirkung von Äther oder Chloroform aber tritt im Dunklen ein Stillstand der Bewegung ein, der durch Belichtung wieder behoben werden kann, so daß also die Strömung jetzt nurmehr im Licht vor sich geht. Etiolierte (im Dunkeln aufgezogene) Pflanzen verhalten sich wie normale, so daß diese eigenartige Lichtwirkung, für die eine Erklärung vom Verfasser nicht gegeben wird, nicht mit der Assimilation zusammenhängt. Schwache Konzentrationen (Äther bis zu 1%, Chloroform 0,000125%) riefen eine Beschleunigung, starke eine Hemmung der Bewegung hervor; durch 0,5% Chloroform wurde diese auch im Licht zum Stillstand gebracht. Im Dunkeln hörte die Bewegung um so schneller auf, je stärker die Konzentration des Äthers war, und kehrte im Lichte um so schneller zurück, je schwächer die Konzentration war. 1—6% Alkohol wirkte bloß beschleunigend, ohne die Abhängigkeit der Protoplasmaströmung vom Licht zu beeinflussen. Josing beobachtete ferner, daß die Empfindlichkeit der Protoplasmaströmung gegen extreme Temperaturen durch Äther herabgesetzt wurde, und daß der durch Sauerstoffentziehung bewirkte Eintritt eines Stillstandes der Bewegung eine Beschleunigung erfuhr. Diese letztere Beobachtung, auf die wir später noch zurückkommen werden, konnte von Nothmann-Zuckerkandl (477) bei gewöhnlicher Temperatur nicht bestätigt werden, sondern nur bei einer Erhöhung derselben, die die Widerstandsfähigkeit auch gegen andere Gifte verminderte. Eine stärkere Wirksamkeit der Narkotika im Dunkeln wurde auch von

der letzteren Autorin beobachtet, deren quantitative Untersuchungen uns noch mehrfach beschäftigen werden.

2. Wachstum.

Cl. Bernard (51), der, wie schon erwähnt, als erster von allgemeinen Gesichtspunkten aus an das Problem der Narkose heranging und dadurch veranlaßt wurde, systematisch die verschiedenen Lebensfunktionen zu untersuchen, beobachtete, daß auch die Keimung von Pflanzensamen durch Äther oder Chloroform verhindert werden kann. Später beobachtete Elfving (168) eine Verlangsamung des Wachstums durch Äther bei Phycomyces, Kauffmann (312) eine solche bei Lupinus, Phaseolus und Penicillium. Der letztere konnte eine ungleiche Beeinflussung verschiedener Pflanzenteile feststellen, indem die höchste Konzentration, bei der die Pflanzen sich noch zu entwickeln vermochten, das Wurzelwachstum fast völlig hemmte. Quantitative Untersuchungen über die Hemmung der Keimung von Schimmelpilzen hat Zehl (699) angestellt, solche über das Wachstum von Hefezellen Kisch (320, daselbst auch ältere Literatur).

Anscheinend im Gegensatze zu diesen Beobachtungen und den lähmenden Wirkungen der Narkotika überhaupt steht die von Johannsen (304, 305) entdeckte Erscheinung, daß die Narkotika unter bestimmten Umständen bei geeigneter Dosierung eine mächtige Förderung des Wachstums hervorzurufen vermögen, eine Tatsache, auf Grund deren in der Gärtnerei ein eigenes Verfahren zum künstlichen Frühtreiben der Blütenpflanzen durch Ätherbehandlung ausgebildet wurde (vgl. Johannsen, 305, daselbst auch Literatur). Die besonderen Bedingungen aber, von denen diese Wirkung der Narkotika abhängt, haben Johannsen zu der Erklärung geführt, daß diese Wachstumsförderung in der Hauptsache auf einer Lähmung von Wachstumshemmungen beruht. Nach seiner Ansicht werden die Ruheperioden der Pflanzen durch Regulationserscheinungen unbekannter Art bedingt, die zunächst zu einer Abnahme der Wachstumsfähigkeit (Stadium der Vorruhe), dann zu einem völligen (oder fast völligen) Stillstand (Stadium der Mittelruhe) und dann wieder zu einer allmählichen Zunahme derselben (Stadium der Nachruhe) führen. Die Ätherisierung (oder Chloroformbehandlung) ist nun im wesentlichen nur im Stadium der Vorruhe und der Nachruhe wirksam,

nicht aber zur Zeit des Wachstumsstillstandes. Das während der Nachruhe künstlich hervorgerufene Treiben kann durch regulatorische Hemmungen von selbst wieder unterbrochen werden, was nach Ansicht des Verfassers deutlich zeigt, daß die Wirkung der Betäubung nur auf einer Aufhebung einer solchen Hemmung beruht. Johannsen konnte ferner feststellen, daß auch die zur Erzielung einer Wirkung erforderliche Narkotikumkonzentration von dem Stadium abhängt, in welchem die Einwirkung erfolgt. Je früher während der Nachruhe die Ätherbehandlung vorgenommen wird, um so höher sind die Dosen, welche die stärkste Wachstumsbeschleunigung erzeugen; in einem späteren Stadium sind die mittleren Dosen die wirksamsten, noch später ist nur durch schwache Dosen eine geringe Wirkung zu erzielen, und gegen Ende der Nachruhe hat die Betäubung gar keine, oft sogar eine ungünstige Beeinflussung des Wachstums zur Folge. Diese letztere Tatsache zeigt besonders deutlich, daß es sich bei der Narkosewirkung in der Hauptsache nicht um eine direkte Beschleunigung des Wachstums handelt. Der Effekt würde sich vielmehr nach Johannsen aus dem Zusammenwirken zweier entgegengesetzter Faktoren erklären: 1. der Wirkung auf die Wachstumstätigkeit und 2. der Wirkung auf die regulatorischen Hemmungen derselben. Nur in ganz schwachen Dosen scheinen die Narkotika auf die erstere direkt anregend zu wirken, im übrigen wirken sie lähmend auf beide. Solange die Hemmungen groß sind, zu Beginn der Nachruhe, sind auch starke Konzentrationen des Narkotikums zu ihrer Unterdrückung und zur Erzielung eines Wachstums erforderlich; je mehr die Hemmungen im Verlaufe der normalen Ruheperiode an Intensität einbüßen, um so geringere Dosen erzielen die stärkste Wachstumsbeschleunigung, weil sie die Hemmung aufheben, ohne das Wachstum zu beeinträchtigen, bis schließlich am Ende der Ruheperiode mit Erlöschen der Hemmungen auch die Narkotika ihre treibende Wirkung gänzlich einbüßen und nur noch den wachstumsschädigenden Einfluß behalten.

Eine Beschleunigung der Keimung von Kürbissamen durch Narkose nach vorangehender Hemmung ist von Mansfeld (418), eine Beschleunigung der Keimung von Weizenkörnern, sowie des Wachstums der Hefe bei Einwirkung sehr schwacher Narkotikumkonzentrationen von Hamburger (242, S. 117 u. 186) und seinen Schülern beobachtet worden.

3. Assimilation und Respiration.

Auch die Beeinflussung der pflanzlichen Assimilation und Respiration durch die Narkotika ist zuerst von Cl. Bernard (51) untersucht worden. Es gelang ihm, bei grünen Wasserpflanzen (Potamogeton, Spirogyra) die in der Abgabe von Gasblasen sich äußernde Sauerstoffausscheidung zu unterdrücken, während ihm die allerdings nicht quantitativ untersuchte respiratorische Kohlensäureausscheidung unverändert zu sein schien. Aus dieser Lähmung der Chlorophyllfunktion und der vorhin erwähnten Hemmung der Keimung von Samen bei erhaltener Atmungstätigkeit glaubte er schließen zu dürfen, daß durch die Narkose die „chemischen Erscheinungen der vitalen Synthese" unterdrückt würden, nicht aber die chemischen Erscheinungen der „Destruktion", und daß die Narkose demgemäß ein Mittel in die Hand gebe, die Erscheinungen der „Assimilation" und der „Respiration" bei den Pflanzen voneinander zu sondern. Dieses Mittels haben sich dann in der Tat Bonnier und Mangin (84) bedient, die gleichfalls eine völlige Unterdrückung der Assimilation bei einer Narkotikumkonzentration beobachtet haben wollen, bei der die Atmung in ihrer Intensität und in der Größe des respiratorischen Quotienten unbeeinflußt blieb. Höhere Dosen würden jedoch auch eine Schädigung der Atmung herbeiführen. Von verschiedenen, zum Teil einander widersprechenden einzelnen Beobachtungen abgesehen, hat erst in neuerer Zeit Kegel (314, daselbst auch die ältere Literatur) die Frage nach der Wirkung der Narkose auf die Assimilation zum Gegenstande eingehenderer, aber wenig Vertrauen erweckender Untersuchungen gemacht, in denen er eine Steigerung der Assimilation nach anfänglicher Hemmung beobachtet haben will. Der Verfasser hat zwar auf die Möglichkeit physikalischer Fehlerquellen bei der von ihm verwendeten Methode der Gasblasenzählung hingewiesen, ohne diese Fehlerquellen jedoch selbst genügend zu berücksichtigen. Die ersten wirklich exakten Untersuchungen verdanken wir Frl. Irving (288), die mit gasanalytischer Methodik einwandfrei die assimilationslähmende Wirkung des Chloroforms festgestellt hat. Bei Einwirkung sehr kleiner Dosen für nur kurze Zeit konnte eine wenigstens teilweise Reversibilität dieser Lähmung beobachtet werden, aber schon mäßige Dosen vernichteten das Assimilationsvermögen grüner Blätter vollkommen, starke so schnell, daß die gleich zu erwähnende Wirkung des Chloroforms auf die Atmung sich im Licht in gleicher Weise

äußerte wie im Dunkeln. Diese Enge der Grenzen, innerhalb deren eine Narkose der Assimilation möglich ist, sind auch neuerdings von Körösy (336) in Versuchen an Elodea bestätigt worden: Eine 0,002 n-Lösung von Chloroform hatte noch keine Wirkung, 0,01 n sistierte die Assimilation völlig; eine reversible Hemmung war nur zwischen 0,004 und 0,009 n zu erzielen.

Es ist von Interesse, im Anschluß daran zu erwähnen, daß nicht nur die assimilatorische Tätigkeit des Chlorophylls, sondern auch die Ausbildung desselben bei etiolierten und dann dem Licht ausgesetzten Pflanzen nach Beobachtungen von Téodoresco und Coupin (584), sowie von Kauffmann (312) durch geeignete Konzentrationen von Äther und Chloroform reversibel herabgesetzt, bzw. völlig verhindert werden kann. Inwieweit dies auch für andere pflanzliche Farbstoffe zutrifft, bedarf noch der Untersuchung, da die von Richter (517, 518) beobachtete Hemmung der Anthocyanbildung durch chemische Stoffe (Naphthalin, Thymol, Campher) nicht mit eigentlichen Narkoticis untersucht wurde.

Die Annahme Bernards, daß die Atmung durch die Narkotika überhaupt nicht beeinflußt werde, hat, wie schon erwähnt, bereits durch Bonnier und Mangin, die den schädigenden Einfluß stärkerer Konzentrationen feststellen konnten, eine Korrektur erfahren. Analoge Beobachtungen haben eine ganze Reihe von Autoren gemacht, die zugleich übereinstimmend den hier sehr auffälligen erregenden Einfluß schwacher Konzentrationen konstatierten (vgl. S. 17). So fand Elfving (168) eine Steigerung der Kohlensäureproduktion von Salixblättern in einer Atmosphäre, welche 4—7 % Ätherdampf oder etwa 2,4 % Chloroformdampf enthielt, und noch höher lag das Optimum der Atmung bei Erbsensamen, während bei Hanfsamen schon 2 % Chloroform die Atmung verminderten. Die außerordentliche Resistenz der Atmung gegen Narkose, mit der das stärkere Hervortreten der funktionssteigernden Wirkung jedenfalls in Zusammenhang steht, ergibt sich aus der Reversibilität der Atmungslähmung bei Salixblättern, die durch 7 Stunden in einer 35 % Ätherdampf enthaltenden Atmosphäre verweilt hatten. Steigerung bei geringen, Herabsetzung bei stärkeren Narkotikumkonzentrationen sind von Laurén (357), Markovine (424), Kosinski (337), Gerber (218), Zaleski (697) und anderen beobachtet worden.

Irving (288), die die sorgfältigsten Untersuchungen über den Einfluß des Chloroforms auf die Atmung grüner Blätter (im Dunkeln)

angestellt hat, beobachtete gleichfalls die atmungssteigernde Wirkung kleiner Dosen, die bei kontinuierlicher Einwirkung dauernd erhalten blieb; nach Aufhören der Chloroformeinwirkung kehrte auch die Atmung wieder zur Norm zurück. Mittlere Dosen riefen eine anfängliche Steigerung mit nachfolgendem Absinken unter die Norm hervor, um so rascher und stärker, je größer die Dosis war. Anfängliche Darreichung einer stärkeren Dosis hatte die gleiche Wirkung wie kontinuierliche Darreichung einer schwächeren. Starke Chloroformdosen ließen die Atmung sogleich ohne anfängliche Steigerung rasch auf Null absinken.

4. Sonstige Lebensvorgänge.

Wie die Atmung, so können auch die Gärungsprozesse durch die Narkose unterdrückt werden, wie wiederum Bernard als erster festgestellt hat. Die Wirkung der Narkotika, insbesondere des Alkohols, auf die Zuckergärung der Hefe ist in der Folge Gegenstand mehrfacher Untersuchungen gewesen (ältere Literatur bei Kisch, 320), die, soweit sie quantitativer Natur waren, uns wegen ihrer Bedeutung für das Narkoseproblem später noch zu beschäftigen haben werden. Hier sei nur erwähnt, daß die eine Hemmung der Gärung bewirkenden Konzentrationen größer sind als die zur Hemmung des Wachstums erforderlichen (Kisch), und daß stärkere Konzentrationen nicht bloß die Zuckergärung durch lebende Zellen, sondern auch jene durch die Zymase des Hefepreßsaftes (Dorner, 154), sowie der „Acetondauerhefe" (Warburg und Wiesel, 658) zu hemmen vermögen.

Auch andere Stoffwechselvorgänge werden durch Narkose beeinflußt. Nach Johannsen (304) wird nicht bloß die Kohlensäureassimilation, sondern auch die „Kondensation" anderer, energieliefernder Stoffe zu Reservematerialien durch stärkere Narkose gelähmt, während schwächere Konzentrationen eine Beschleunigung derselben herbeiführen.

Eine Hemmung des Blutens der Pflanzen ist von Wieler (666), eine solche der Entleerung der Reservestoffbehälter im Endosperm von Puriewitsch (498), eine Hemmung des Stofftransports in den Leptomsträngen der Blattstiele von Czapek (137) festgestellt worden, Beobachtungen, die sämtliche Autoren als Beweis für die Abhängigkeit der betreffenden Erscheinungen von der Tätigkeit des lebenden Protoplasmas verwertet haben.

Eine Unterdrückung der elektromotorischen Erscheinungen an Blättern wird von Querton (500) angegeben.

Mirande (448) entdeckte, daß die Narkotika eine Blausäureentwicklung bei Glukoside enthaltenden Pflanzen bewirken, eine Erscheinung, die von Guignard (235) und Heckel (259) bestätigt und von Armstrong (16) zum Gegenstande später noch zu erwähnender theoretischer Betrachtungen über das Wesen der Narkose gemacht wurde.

Die Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf die Oberflächenspannung und auf die Permeabilität der Plasmahaut werden uns gleichfalls später zu beschäftigen haben (vgl. II. Teil, C, Kap. IV, V u. VIII).

5. Die Widerstandsfähigkeit trockener pflanzlicher Organismen gegen narkotische Gifte.

Zum Schlusse sei noch mit einigen Worten die schon lange bekannte merkwürdige Erscheinung berührt, daß trockene pflanzliche Organismen in dem als „latentes Leben“ bezeichneten Zustande (Samen, Sporen etc.) eine ganz erstaunliche Resistenz wie gegen andere Faktoren so auch gegen die Giftwirkung der Narkotika, selbst in höchsten Konzentrationen, zeigen. So hat schon Bernard (51, S. 95) die Keimfähigkeit getrockneter Hefe nach $1^1/_2$jährigem Aufenthalt in absolutem Alkohol erhalten bleiben sehen, das gleiche fand in neuerer Zeit Kurzwelly (348, daselbst auch ältere Literaturangaben), der die eingehendsten Untersuchungen über diesen Gegenstand angestellt hat, bei im Exsikkator getrockneten Samen von Sinapsis alba, und Giglioli (220) konnte von Luzernensamen, die mehr als 16 Jahre in absolutem Alkohol aufbewahrt worden waren, noch $^2/_3$, von solchen, die in alkoholischer Sublimatlösung gehalten waren, noch $^1/_5$ wieder zum Keimen bringen. Die Widerstandsfähigkeit der Bakteriensporen gegen Alkohol und andere Desinfektionsmittel ist vom Gesichtspunkte der Antisepsis Gegenstand mehrfacher Untersuchungen gewesen (Literaturangaben bei Kurzwelly). Coupin (133) sah trockene Weizen- und Kleesamen einen 26tägigen Aufenthalt in Chloroform- oder Ätherdampf ohne jede Schädigung der Keimfähigkeit ertragen, Schmid (541) konnte die gleiche Erscheinung bei Lepidiumsamen nach 2monatlichem Verweilen in Chloroformdampf beobachten, und Becquerel (41) sah an Erbsen-, Lupinen-, Klee-, Luzernen- und Weizensamen sogar nach 1jähriger Aufbewahrung in einer

Chloroform- oder Ätherdampfatmosphäre die Keimfähigkeit zum größten Teile erhalten bleiben. Nach Kurzwelly sind die genannten Narkotika in flüssigem Zustande noch unschädlicher als in dampfförmigem. So wurden z. B. Aspergillussporen durch Chloroformdampf in 121 Tagen getötet, während sie in flüssigem Chloroform noch nach 1 Jahr, in flüssigem Äther noch nach 642 Tagen gänzlich ungeschädigt blieben.

Diese überraschende Resistenz ist nicht nur bei gewöhnlicher, sondern auch bei hohen Temperaturen zu beobachten, die für sich allein unter gewöhnlichen Lebensbedingungen rasch eine Abtötung bewirken würden. Nach Kurzwelly bewahrt trockene Hefe nach 15stündigem Kochen in siedendem Alkohol die Keimfähigkeit ohne jede Schädigung, die gleiche Resistenz zeigt Bacillus subtilis. Schubert (548) sah in speziell hierauf gerichteten Untersuchungen die Keimfähigkeit trockener pflanzlicher Organismen selbst nach vielstündigem Erhitzen in siedendem Äthyl- und Amylalkohol, sowie Chloroform erhalten bleiben; so hielten z. B. Trifoliumsamen, Phycomyces nitens, Sporen von Bacillus mesentericus einen Aufenthalt in siedendem Alkohol durch 48 Stunden, manche Laubmoose durch 20 Stunden aus.

Die genauere Untersuchung dieses Verhaltens hat nun aber ergeben, daß es sich hierbei keineswegs um eine absolute, ja vielleicht nicht einmal um eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit des Protoplasmas selbst handelt, wie noch von Coupin, Kurzwelly u. a. angenommen wurde, sondern im wesentlichen einfach um eine Undurchgängigkeit der den getrockneten Organismus umgebenden Hüllen in völlig wasserfreiem Zustande, wodurch das Eindringen und damit selbstredend auch jede Wirkung der narkotischen Gifte verhütet wird. Rabe (501) fand die Resistenz getrockneter Keimlinge gegen absoluten Alkohol und Benzin geringer als die der ungekeimten Samen gleicher Art, was durch das raschere Eindringen der Gifte nach Platzen der Samenschalen leicht erklärbar wird. Schmid beobachtete, daß die Samen von Pisum sativum, Lepidium sativum, sowie die Früchte von Triticum sativum, die in unversehrtem (getrocknetem) Zustande einen 24stündigen Aufenthalt in Chloroformdampf zum größten Teile ohne Schädigung der Keimfähigkeit ertrugen, nach gänzlicher oder teilweiser Abtragung der Samenhüllen bzw. Fruchtschalen unter den gleichen Bedingungen ausnahmslos zugrunde gingen. Ebenso fand Becquerel, daß trockene Samen von Erbsen, Lupinen,

Luzernen, Klee, Weizen, die in unbeschädigtem Zustande einen 8tägigen Aufenthalt in absolutem Alkohol und, wie oben erwähnt, einen einjährigen in Chloroform- oder Ätherdampf zum größten Teile zu überdauern vermochten, nach künstlicher Durchbohrung der Samenhülle ausnahmslos ihre Keimfähigkeit einbüßten. Eine Ausnahme machten nur die Bohnen, die auch in unverletztem Zustande sich gegen Alkohol nicht resistent erwiesen; aber diese Ausnahme bestätigte die Regel, da sowohl durch die Veränderung der Gewebsteile wie durch die Jodoformprobe das Eindringen des Alkohols bei diesen Samen bewiesen werden konnte. In voller Übereinstimmung mit diesen Versuchen sah auch Schubert in seinen oben erwähnten Experimenten die Resistenz nach Entfernung der Samen- oder Fruchthüllen stark absinken, während er umgekehrt durch Eintauchen in unlösliche Imprägnationsmittel bei Moospflänzchen eine vorher nicht vorhandene Widerstandsfähigkeit zu erzeugen vermochte. In Versuchen an geschälten Helianthusfrüchten, die in mit Sudan gefärbten Alkohol eingelegt wurden, konnte er direkt zeigen, daß dort, wo sich ein Eindringen des Alkohols feststellen ließ, auch die Keimfähigkeit verloren war. Ähnliche Versuche mit gleichem Ergebnis hat neuerdings Rippel (519) an Sinapsis alba und Vicia faba angestellt. Es ist also nicht zu bezweifeln, daß das Protoplasma der pflanzlichen Organismen auch im Zustande des latenten Lebens für die Giftwirkung der Narkotika empfänglich ist und nur durch die Undurchgängigkeit der Hüllen im Zustande völliger Trockenheit vor ihr bewahrt wird.

E. Die Wirkung von Narkotikakombinationen.

Wenn im folgenden die aus der gleichzeitigen Einwirkung verschiedener Narkotika sich ergebenden Effekte einer Erörterung unterzogen werden sollen, so kann dies dem Zwecke des Buches entsprechend auch wieder nur von theoretischen und nicht von praktischen Gesichtspunkten aus erfolgen. Es ist aus dem Grunde von Bedeutung, dies hervorzuheben, weil hier noch viel mehr als auf anderen Gebieten der Narkose die letzteren es gewesen sind, die vor allem zur Aufrollung und Behandlung der vorliegenden Probleme geführt haben. Der Wunsch, die Narkose möglichst zweckentsprechend und unschädlich zu gestalten, die narkotischen Wirkungen einzelner Stoffe zu erhöhen und dabei die gefährlichen

oder doch lästigen Nebenwirkungen nach Möglichkeit auszuschalten, haben zur Erprobung immer neuer Kombinationen geführt, die zum Teil rein empirisch und wahllos, zum Teil auf Grund ganz unzulänglicher Vorstellungen und erst in neuerer Zeit von rationelleren Gesichtspunkten aus zusammengestellt wurden.

1. Ältere Untersuchungen.

Auch hier ist wieder Cl. Bernard (50, S. 225) in der Forschung vorangegangen durch die (gleichzeitig auch von Nusbaum in München gemachte) Entdeckung und eingehende Untersuchung der verstärkenden Wirkung, die das Morphium auf die Chloroformnarkose ausübt. Er beobachtete, daß nach längerer Chloroformeinatmung die nach ihrer Aufhebung fast schon schwindende Narkose bei Injektion geringer Morphinmengen wiederkehrt, und daß umgekehrt nach Verabreichung einer Dosis Morphium eine viel geringere Menge Chloroform zur Herbeiführung der Anästhesie ausreicht. Er erklärte die Erscheinung durch Summation der Wirkungen beider Stoffe, eine Annahme, die mit der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Morphins nur scheinbar in Widerspruch stände, indem durch die letztere Substanz das Nervensystem eben auch für die Wirkung des Chloroforms empfänglicher gemacht würde.

Die ersten Versuche, durch Kombination zweier Narkotika schädliche Wirkungen zu vermindern und die narkotische zu verstärken, reichen allerdings noch weiter zurück, merkwürdigerweise bereits in die erste Zeit der Einführung der Inhalationsnarkose in die medizinische Praxis, indem schon im Jahre 1850 der Wiener Zahnarzt Weiger (zit. nach Honigmann, 285, daselbst auch die übrige ältere Literatur) mit Mischungen von Chloroform und Äther experimentierte. In systematischer Weise und von bestimmten, allerdings recht seltsamen Gesichtspunkten aus hat Schleich (540) als erster Narkotikakombinationen zusammengestellt, die ganz bestimmte physikalische und damit auch physiologische Eigenschaften aufweisen sollten. Von der Vorstellung ausgehend, daß ein Narkotikum um so leichter aufgenommen und wieder abgegeben werde, je flüchtiger es sei, d. h. je niedriger sein Siedepunkt liege, und daß es daher am zweckmäßigsten wäre, ein Narkotikum mit dem Siedepunkt bei Körpertemperatur zu verwenden, glaubte er (in offenbarem Widerspruch mit elementaren physikalisch-chemischen Tatsachen) durch Mischung von Chloroform, Äther und

Petroläther Kombinationen herstellen zu können, welche diesen Anforderungen entsprechen sollten und in der chirurgischen Praxis tatsächlich längere Zeit hindurch vielfach Verwendung gefunden haben.

Das Verdienst als erster eine exakte quantitative Vergleichung der Wirkung einer Narkotikumkombination mit jener der Komponenten versucht zu haben, gebührt Honigmann (285), der mit einem von Kionka angegebenen Apparate die Versuchstiere dosierbare Mischungen von Chloroform- und Ätherdampf einatmen ließ, entsprechend dem vornehmlich durch die noch zu erörternden Untersuchungen von Bert erwiesenen Grundsatze, daß die Intensität einer Narkose nicht von der absoluten Menge des Narkotikums, sondern von seiner Konzentration, mithin bei der Inhalationsnarkose von dem Partiardruck des Narkotikums in der Einatmungsluft abhänge. Er kam bei seinen Versuchen zu dem Ergebnis, daß beide Stoffe ihre narkotische Wirkung gegenseitig sehr beträchtlich verstärken, so daß, wenn z. B. die durchschnittliche narkotische Chloroformkonzentration einem Chloroformgehalt des Luftgemisches von x °/₀ und die Ätherkonzentration einem Gehalt von y °/₀ entsprach, bei gleichzeitiger Anwendung beider nicht etwa, wie dies zu erwarten gewesen wäre, $(x/2 + y/2)$ °/₀ erforderlich waren, sondern schon $(x/10 + y/17)$ °/₀ zur Erzielung eines gleichen Narkosegrades ausreichten. Die Resultate von Honigmann haben allerdings in dieser Form einer späteren Kritik nicht standgehalten. Gegen die Zuverlässigkeit der angewendeten Methodik wurden verschiedene Einwände erhoben, so von Kochmann (329) und schon vorher von Madelung (412), der vor allem hervorhob, daß die bei Honigmann während des Versuches erfolgenden Änderungen des Narkotikumgehaltes über die Sättigung der Gewebe (und damit die tatsächlich wirksame Narkotikumkonzentration) keine bestimmten Schlüsse zulassen. Übrigens ist Kionka (319) selbst durch Nachrechnung der Honigmannschen Daten später zu dem Ergebnis gelangt, daß zwar „unter Umständen" eine Wirkungsverstärkung wahrnehmbar war, daß aber bei Zugrundelegung sämtlicher Mittelwerte bei der Kombination von Chloroform und Äther fast genau die Hälfte der durchschnittlich narkotisch wirkenden Einzeldosis eines jeden Stoffes, also $(x/2 + y/2)$ °/₀ zur Erzielung einer Narkose erforderlich war, demnach im allgemeinen nur eine Addition und keine Potenzierung der Wirkung eintrat.

Auch Overton (484, S. 143) gibt an, in zahlreichen Versuchen an Kaulquappen bei Kombination zweier indifferenter Narkotika meist eine ziemlich genaue Addition, bisweilen sogar eine Abschwächung der Wirkung beobachtet zu haben, und ebenso sah Waller (643) bei Mischung von Alkohol, Chloroform und Äther in physiologisch äquivalenten Mengen am isolierten Froschsartorius eine reine Summation der Wirkungen eintreten. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte auch Madelung (412), der bei seinen mit konstanten Gasgemischen angestellten Versuchen fand, daß bei Anwendung einer Kombination von Chloroform und Äther von jedem Narkotikum ungefähr $^1/_2$ der wirksamen Minimaldosis der Komponenten erforderlich sei. (Bei Zugrundelegung nicht der minimalen, sondern der Durchschnittswerte würde sich allerdings nach den Berechnungen von Damköhler (143) aus seinen Versuchen eine geringe Wirkungsverstärkung ergeben.) Dagegen konnte Madelung durch Vorbehandlung mit Morphium-Scopolamin eine erhebliche Verstärkung der Inhalationsnarkose, z. B. von Äther erzielen. Besonders deutlich war diese Verstärkung beim Lachgas, das in einer Mischung mit 20% Sauerstoff beim Kaninchen für sich allein gar keine Narkose erzeugte, dagegen nach obiger Vorbehandlung tiefe Narkose hervorrief. Das gleiche war mit einem Gemisch von 20% Kohlensäure und 80% Sauerstoff der Fall.

Aus dem Stadium empirischen, meist von rein praktischen Gesichtspunkten ausgehenden Experimentierens in das systematischer wissenschaftlicher Forschung trat die Untersuchung des Problems der Mischnarkose, als fast gleichzeitig einerseits Bürgi auf Grund seiner Versuche ein allgemeines Gesetz der Wirkung der Kombinationen von Narkoticis, ja von Arzneimitteln überhaupt, aufstellen zu dürfen glaubte, und andererseits Fühner mit der Analyse der physikalisch-chemischen Wirkungsbedingungen begann, die durch die Kombination von Narkoticis geschaffen werden. — Wir wollen uns entsprechend dem Gegenstande dieses Buches natürlich im wesentlichen bloß an die mit narkotischen Giften angestellten Untersuchungen halten, müssen aber immerhin zur Klarlegung der Verhältnisse den Kreis unserer Betrachtungen etwas erweitern und außer den eigentlichen „indifferenten" Narkoticis auch die narkotischen Alkaloide und einige andere Stoffe mitberücksichtigen.

2. Theorie von Bürgi.

Bürgi (102, 103) ging bei seinen Untersuchungen der leichteren Dosierbarkeit wegen von nicht gasförmigen Narkoticis aus, die entweder per os oder subkutan gegeben wurden, und wählte als Maßstab die minimal narkotische Dosis, die beim Kaninchen eben eine ausgesprochene Narkose erzeugt, ein an sich natürlich etwas schwankendes Kriterium, das aber auf Grund zahlreicher Experimente in genügend übereinstimmender Weise festgestellt werden konnte. Er fand nun bei den zuerst zur Untersuchung verwendeten Kombinationen von Scopolamin mit Urethan, Morphium mit Urethan und Skopolamin mit Morphium, daß das für sich allein selbst in starken Dosen (0,4 g und mehr pro kg Tier) unwirksame Scopolamin schon in ganz kleinen Mengen (0,001 bis 0,0001 g pro kg) eine bedeutende Verstärkung der Wirkung des Urethans herbeizuführen vermag, so daß dessen Minimaldosis unter Umständen auf $^2/_3$ des Normalwertes herabgesetzt wurde. Ähnlich konnte bei Kombination von Morphium mit Urethan schon mit viel geringeren Gaben als der Minimaldosis des einzelnen Stoffes entsprach, eine völlige Narkose erzielt werden, z. B. mit $^1/_{20}$ Nm (Nm = narkotische Minimaldosis Morphium) + $^1/_2$ Nu (Nu = narkotische Minimaldosis Urethan) oder mit $^2/_5$ Nm + $^1/_{25}$ Nu. Bei Anwendung der intravenösen Injektion war die minimal narkotische Konzentration nicht als Maßstab verwendbar, weil hier schon sehr kleine Dosen eine ausreichende, aber sehr rasch vorübergehende Wirkung entfalten, so daß unter Umständen wegen des ungleichzeitigen Eintritts der Wirkungen zweier Mittel diese „aneinander vorbeigehen" können, ohne daß überhaupt eine richtige Kombination der Wirkungen erfolgt. Es wurden daher hier starke Dosen verwendet und die Dauer der Narkose als Maßstab der Wirkung genommen. Unter diesen Bedingungen stimmten die Ergebnisse auch für die intravenöse Injektion mit den eben genannten überein, und Kombinationen von Morphium mit Urethan oder mit Chloralhydrat ergaben eine 3—4 mal so lange Narkose als einer einfachen Addition der Wirkungen entsprochen hätte.

Diese Beobachtungen veranlaßten den Verfasser, zunächst die Wirkung zu untersuchen, welche bei ein und demselben Mittel die Verteilung desselben auf mehrere Dosen herbeiführt (Bürgi, l. c., Beinaschewitz, 43), und es ergab sich, daß in der Tat auch dadurch eine beträchtliche Verstärkung der

Wirkung zu erzielen war. So erzeugten z. B. 0,9 g Urethan (stets pro kg Körpergewicht gerechnet) auf einmal gegeben, eine ganz schwache Narkose von 50 Minuten Dauer, dagegen 0,3 g in Intervallen von je 10 Minuten eine ausgesprochene Narkose von 2 Stunden 25 Minuten Dauer; während 0,6 g Urethan auf einmal gegeben keine Narkose erzeugten, riefen noch 0,1 g in zwei Dosen narkotische Erscheinungen hervor. Die Erklärung dieser Tatsache glaubte Bürgi in der Annahme zu finden, „daß erstens die Zelle in zwei resp. drei Zeiteinheiten mehr von einem Medikament aufnehmen kann als in einer, und daß zweitens bei einmaliger Verwendung großer Mengen relativ viel von dem pharmakologischen Effekt verloren geht, weil ein verhältnismäßig kleinerer Teil der verwendeten Dosis mit der Zelle in Berührung tritt als bei wiederholter Einfuhr geringer Quantitäten resp. Zeitdosen" (103, S. 23). Bei größeren Intervallen tritt diese verstärkende Wirkung nicht mehr zutage und schließlich findet eine Abschwächung der Wirkung statt; die besten Resultate gaben Intervalle von 5 Minuten; längere als 15 Minuten ergaben keine Verstärkung mehr. — Schreiner (545) bestätigte an Hunden die Beobachtungen von Bürgi und Beinaschewitz mit Morphium, Chloralhydrat und im allgemeinen auch mit Urethan, lehnte jedoch die Bürgische Erklärung mit dem Hinweise darauf ab, daß auch bei einmaliger Verabreichung einer Dosis das Gift nicht plötzlich an den Zellen vorbeigehe und daher genügend Zeit zur Aufnahme bestehe. (Nach ihm würde die stärkere Wirkung fraktionierter Dosierung darauf beruhen, daß jede Dosis als sekundären Effekt eine „Selbstvertiefung" nach sich zieht; eine zweite Dosis, die gerade in diesem Zeitpunkt eintrifft, also weder zu früh, wenn diese Selbstvertiefung noch nicht erfolgt ist, noch zu spät, wenn die Wirkung der ersten Dosis schon abzuklingen beginnt, würde sich daher zum ersten Einzeleffekt und der durch ihn erzeugten Selbstvertiefung addieren. Das Bestehen einer solchen „Selbstvertiefung" wird durch eine anscheinend etwas mißverstandene Angabe Schmiedebergs (542, S. 32) begründet, nach welcher der durch kleine Mengen von Schlafmitteln eingeleitete Schlaf sich weiter von selbst vertieft. Das Unberechtigte einer Übertragung dieser Beobachtung auf den vorliegenden Fall liegt wohl auf der Hand.)

In analoger Weise wie die Wirkung fraktionierter Dosierung wäre nun nach Bürgi auch die verstärkende Wirkung einer Kombination verschiedener Narkotika zu erklären durch die An-

nahme, daß (abgesehen von der durch die Kombination bereits bedingten Verteilung der Dosis, die auch bei gleichzeitiger Applikation infolge des ungleichzeitigen Wirksamwerdens beider Mittel verstärkend wirken könnte) „eine Zelle aus zwei verschiedenen Narkotika, für die sie verschiedene Rezeptoren, d. h. chemisch verwandte Molekülgruppen hat, in der Zeiteinheit mehr an pharmakologisch wirksamer Substanz aufnehmen kann als aus der doppelten Menge jedes einzelnen. Zwei chemische Reaktionen treten dann gleichzeitig in Kraft. Wenn diese Anschauung richtig ist, müssen sich Substanzen, die den gleichen Zellrezeptor haben, in ihrer pharmakologischen Wirkung nur addieren, Substanzen mit verschiedenen Rezeptoren gegenseitig verstärken" (103, S. 62). — Dies die Theorie von Bürgi über die kombinierte Wirkung von Arzneimitteln in ihrer ursprünglichen Fassung.

Von diesem Gesichtspunkte aus ließ nun Bürgi in einer großen Zahl von Arbeiten die Wirkung verschiedener Arzneimittelkombinationen untersuchen und glaubte in den Ergebnissen dieser Arbeiten eine volle Bestätigung seiner Theorie sehen zu können. Während z. B., wie schon erwähnt, die Kombination von Morphium oder Scopolamin mit Urethan oder Chloralhydrat eine bedeutende Wirkungsverstärkung ergab (Kaninchen: Hauckold, 255, Lindemann, 378, Hammerschmidt, 247, Häni, 248; Frösche: Kegulliches, 315), ebenso auch indifferente Narkotika kombiniert mit Bromsalzen (Klammer, 324) und mit hypnotisch wirkenden Alkaloidgemischen (Rappoport, 511, Bojarski, 82, Bredenfeld, 90, Lüthi, 404), ließ die Kombination von Narkoticis der Fettreihe, die nach Bürgi jedenfalls ähnliche „Zellrezeptoren" besitzen müßten, so von Urethan, Chloralhydrat und Paraldehyd im allgemeinen nur eine einfache Addition erkennen (Saradschian, 538), und die bei subkutaner Applikation hier und da auftretende geringgradige Verstärkung (Herabsetzung der Minimaldosis auf etwa $^4/_5$) konnte durch die oben erörterte Verteilung der Dosis infolge ungleicher Resorptionsgeschwindigkeit ausreichend erklärt werden (Katzenelson, 311).

Ebenso sollte die Kombination der gleichfalls an demselben Orte angreifenden Opiumalkaloide (Zeelen, 698), ferner die Kombination von Methyl- und Äthylurethan, sowie von Methyl-, Äthyl- und Propylalkohol (Griliches, 226) stets nur eine Summation und

keine Verstärkung oder Potenzierung der Wirkung ergeben, und auch an anderen, nicht narkotisch wirkenden Substanzen wurden ähnliche der Theorie entsprechende Ergebnisse gewonnen. Es ist, wie Bürgi in seiner ersten Mitteilung (103) betont, für die Theorie gleichgültig, ob die verschiedenen Rezeptoren sich in ein und derselben Zelle oder in verschiedenen Zellen befinden, ja, die Gültigkeit dieser Theorie für Stoffe, für welche das letztere wahrscheinlich ist, so für die der Besonderheit ihrer Wirkung nach vermutlich verschiedene Teile des Zentralnervensystems angreifenden Gifte Scopolamin und Morphium, würde sogar ein besonderer Vorteil dieser Auffassung sein, gegenüber der an sich nichtssagenden Vorstellung, daß eine Zelle durch die Einwirkung eines Giftes für die Wirkung eines zweiten auf irgendwelche Weise „empfindlicher" gemacht würde (vgl. auch Bürgi, 107).

In ihrer ursprünglichen, vollkommen im Banne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie stehenden Diktion war die Theorie von Bürgi einer Reihe naheliegender Einwände ausgesetzt, die ihn alsbald nötigten, ihr eine wesentlich allgemeinere Fassung zu geben. Die Annahme „chemisch bindender Zellrezeptoren" mochte als vorläufige Vorstellung für Substanzen wie Toxine usw. zulässig sein, über deren chemische Natur sich zunächst nichts aussagen ließ, nicht aber für chemisch wohl bekannte Stoffe, deren charakteristisches Kennzeichen zum Teil gerade in ihrer großen chemischen Indifferenz und in der Gleichartigkeit ihrer Wirkung bei verschiedenartigstem chemischen Aufbau liegt, wie dies bei den indifferenten Narkoticis der Fall ist. Bürgi (104—107) änderte daher später seine Theorie folgendermaßen ab: „Ein Gemisch von zwei Narkotika verursacht immer dann einen Effekt, der über dem Additionsergebnis liegt, wenn seine zwei Glieder verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben; bei gleichem Angriffspunkt der zwei Komponenten erzielt die Kombination nur ein Additionsergebnis" (104, S. 879), um ihr schließlich die ganz allgemeine Fassung zu geben (110, S. 40), „daß bei Kombination zweier Medikamente aus derselben Hauptgruppe immer dann eine Potenzierung der Wirkung entsteht, wenn die zwei Mittel verschiedenen Untergruppen angehören. Sind sie Glieder der gleichen Untergruppe, so tritt nur eine Addition der Einzeleffekte ein". Dementsprechend sollte auch der Ausdruck „Rezeptoren" im weitesten Sinne verstanden

werden, gleichgültig ob es sich um chemische Bindung oder um Lösung oder Adsorption oder dgl. handle.

Aber trotz dieser wachsenden Unbestimmtheit der Theorie mehrte sich die Zahl der Beobachtungen, die auch in diesen allgemeinen Rahmen sich nicht einfügen lassen wollten. Schon Madelung (412), der anscheinend unabhängig von Bürgi bei seinen oben erwähnten Versuchen zu dem Ergebnis gelangt war, daß Narkotika mit gleichem Angriffspunkt sich nicht zu verstärken, sondern in ihrer Wirkung bloß zu addieren scheinen, hatte hervorgehoben, daß eine solche Verstärkung auch nicht durch alle andersartigen Narkotika herbeigeführt werde, daß er z. B. durch Vorbehandlung mit den bekanntlich auch narkoseartig wirkenden Magnesiumsalzen keine Verstärkung der Stickoxydulwirkung erzielen konnte.

In zahlreichen Versuchen ist von Bürgi und seinen Mitarbeitern beobachtet worden, daß mitunter verschwindend kleine Mengen eines Stoffes (dessen narkotische Wirkungen manchmal gar nicht bekannt waren) hinreichen, um die durch ein anderes Mittel erzeugte unvollkommene Narkose zu vervollständigen; daß diese Erscheinung durch seine Theorie schwer erklärbar ist, hat Bürgi (105) selbst zugestanden, und in noch höherem Maße gilt dies für die gleichfalls bereits in seinem Laboratorium beobachtete Tatsache, daß bei manchen Kombinationen kleinere Gaben eines Narkotikums mit der gleichen Dosis eines zweiten vereint, eine stärkere Wirkung hervorrufen als größere. So sah Saradschian (538) bei gleichzeitiger Einwirkung von 0,25 g Urethan und Paraldehyd in steigenden Mengen die Dauer der Narkose zuerst ab- und dann allmählich zunehmen. Ebenso beobachtete später Fühner (203) in der Kombination von Urethan mit Morphium-Scopolamin eine tiefe Narkose bei Verabreichung kleinerer Dosen der letzteren Substanz, während größere Gaben keine Narkose, sondern Erregung bewirkten. Das gleiche Verhalten wurde für Scopolamin auch von Bürgis Schülern Lewin (366) in der Kombination mit Chloralhydrat und von Bermann (49) in einer solchen mit Luminal beobachtet; und ebenso fand Giesel (219) bei der Kombination von Cannabis-Tinktur mit Urethan größere Dosen der letzteren Substanz weniger wirkungsverstärkend als kleine.

Ein besonders lehrreiches Beispiel gegen die Verallgemeinerung von Bürgis Vorstellungen boten die Alkaloide des Opiums. Schon Gottlieb und Eeckhout (224) hatten beobachtet, daß beim

Frosch das Opium unverhältnismäßig stärker wirkt als seinem Morphiumgehalt entspricht, daß also die Wirkung des letzteren durch die Nebenalkaloide sehr bedeutend gesteigert wird. Der Einwand Zeelens (698), daß es sich dabei nicht um eine Wirkungspotenzierung gehandelt habe, wurde völlig widerlegt durch die genaueren Untersuchungen von Caesar (117) und Straub (575, 576), welche ergaben, daß diese stärkere Wirkung des Opiums der Hauptsache nach auf dem Gehalt an Narkotin beruhe, das, für sich allein unwirksam, die narkotische und toxische Wirkung des Morphiums potenziert. Und nicht genug damit, daß hier augenscheinlich eine Potenzierung durch der gleichen „Untergruppe" zugehörige Gifte zu beobachten ist, hängt auch diese Potenzierung in ganz überraschender Weise von der Konzentration der beiden Stoffe ab: Bei gleichen Morphiummengen zeigt nach Caesar die Wirksamkeitskurve bei Zusatz wachsender Mengen von Narkotin drei Wendepunkte. Das erste Optimum liegt bei 1 M + 0,2 N, das zweite größere bei 1 M + 1 N; bei der Mischung von 1 M + 0,5 N erscheint das letztere völlig wirkungslos, das Gemisch wirkt, wie wenn das Morphium allein vorhanden wäre! Diese Beobachtungen zeigen, wie kompliziert die Verhältnisse in Wahrheit liegen können, und wie wenig sie in ein so einfaches Schema wie das von Bürgi hineinzupassen brauchen.

Issekutz (291), der gleichfalls die Wirkung der Kombination von Opiumalkaloiden untersuchte, fand bei Verwendung der letalen Dosis als Index, daß die Alkaloide mit gleicher chemischer Zusammensetzung sich einfach addieren, die chemisch verschiedenartig zusammengesetzten sich deutlich potenzieren, obgleich beide derselben pharmakologischen Gruppe zugehören. Wenn Bürgi (108, 111) in diesen Beobachtungen sogar eine Bestätigung seiner Theorie sehen zu dürfen glaubte, so wendet Issekutz (292) demgegenüber mit Recht ein, daß er dann ganz willkürlich, je nach dem Ausfall des Experimentes die Einteilung der Gruppe vornehme, da das von Zeelen beobachtete Fehlen einer verstärkenden Wirkung bei den Opiumalkaloiden als Beweis für die reine Summation der zu derselben pharmakologischen Gruppe gehörigen Stoffe betrachtet wurde, während jetzt die verstärkende Wirkung von Verbindungen, die zu chemisch verschiedenen Gruppen gehören, gleichfalls als Beweis für die Richtigkeit der Theorie gelten solle. — Daß übrigens die chemische Verschiedenheit, die natürlich mit dem gleichen pharmakologischen Angriffspunkt sehr

wohl vereinbar ist (man denke nur an die indifferenten Narkotika!), auch nicht das Maßgebende für das Resultat der Kombinationswirkung zu sein braucht, erhellt in klarer Weise aus den Untersuchungen von Issekutz (292) über den Synergismus von Lokalanästheticis, bei denen unter anderem die Kombination Cocain + Eucain ebenso wie die Kombination Cocain + Novocain eine einfache Addition, dagegen die Kombination Eucain + Novocain eine beträchtliche Steigerung der lokalanästhetischen Wirkung auf die Froschhaut ergaben. In analoger Weise fand Issekutz (294) in späteren Versuchen keine Steigerung der narkotischen Wirkung des Magnesiumsulfats durch Chloral, Paraldehyd, Urethan, Hedonal, Luminal, auch nicht durch Morphin und Narkophin, wohl aber Potenzierung bei Kombination mit Scopolamin. Schließlich sei noch erwähnt, daß Takahashi (580) bei Kombination von Morphin mit Kodein, also zwei chemisch und pharmakologisch nahe verwandten Stoffen, eine hochgradige Potenzierung hinsichtlich der stopfenden Wirkung beim Koloquinthendurchfall an Katzen beobachtet hat (so daß schon $^1/_4$ der minimal wirksamen Morphiumdosis mit $^1/_{40}$ bis sogar $^1/_{400}$ der minimal wirksamen Kodeindosis kombiniert, noch deutliche Stopfwirkungen hervorrief), während bei derselben Kombination in der Wirkung auf das Zentralnervensystem keine Potenzierung feststellbar war, wohl gleichfalls eine überaus drastische Widerlegung der Allgemeingültigkeit der Bürgischen Theorie.

Auch Kochmann (329, 331) und seine Mitarbeiter kamen bei ihren systematischen Untersuchungen von Mischnarkosen der Inhalationsanästhetika untereinander sowie mit anderen hypnotischen Substanzen unter Anwendung genauer Dosierungsvorrichtungen (329) zu Resultaten, die der Lehre von Bürgi zum Teil völlig widersprechen (Zusammenfassung der Ergebnisse in 331): Ähnlich, wenn auch nicht so ausgesprochen wie Caesar und Straub für Morphium und Narkotin (s.o.), fand Damköhler (143) die Wirkung der Kombination von Chloroform und Äther abhängig von der Konzentration der beiden Stoffe, und konnte auch hinsichtlich der Beeinflussung der verschiedenen Funktionen komplizierte, nicht durch eine einfache Regel erklärbare Verhältnisse feststellen. Während nämlich die Kombination im Verhältnis von 1 : 2 oder 1 : 8 (im flüssigen Zustande) eher eine Abschwächung der Wirkung herbeiführt, zeigt das Mischungsverhältnis von 1 : 6 (—7) eine deutliche Potenzierung, die sich jedoch nicht auf

die tödliche und auch nicht auf die eben zur Beseitigung der Schmerzreaktionen nötige Dosis, sondern nur auf das Erzielen eines Verschwindens der Reflexerregbarkeit bezog. Hierzu muß jedoch bemerkt werden, daß bei Verwendung des Funktionsausfalles von Nervenzentren als Kriterium eine Wirkungspotenzierung nach Storm van Leeuwen (572) dadurch vorgetäuscht werden kann, daß die einzelnen Zentren durch verschiedene Narkotika nicht in der gleichen Reihenfolge außer Funktion gesetzt werden, was z. B. für Äther und Chloroform nach seinen Versuchen der Fall wäre. Stange (563) wieder fand, daß das Morphium seine verstärkende Wirkung auf die Narkose durch Chloroform oder Äther nur für die (gerade chirurgisch besonders wichtige) leichte Narkose (das Stadium der „Operationsreife") geltend macht, daß dagegen zur Erzielung einer tiefen Narkose, ebenso wie eines letalen Effektes, die gleiche Konzentration erforderlich ist wie ohne Morphium, so daß sich dieses hierbei überhaupt ohne Einfluß erweist. Gerade das Umgekehrte würde nach Ludewig (401) für das Scopolamin gelten, und nach Barten (32) für Chloralhydrat und Veronal, ebenso wie für Paraldehyd, dessen verstärkende Wirkung sich aber wieder von jener der beiden anderen zu derselben pharmakologischen Gruppe gehörigen Stoffe unterscheidet.

Handelte es sich in den bisher erwähnten Untersuchungen ebenso wie in jenen der Bürgischen Schule stets um eine vorübergehende Narkose, so wurden in einer Anzahl weiterer Arbeiten die Wirkungen untersucht, die sich aus dem Synergismus zweier narkotischer Gifte bei dauernder Anwesenheit in dem umgebenden Medium ergaben. Solche Versuche sind natürlich nur an niederen Organismen durchführbar. Schon vor Bürgis Arbeiten hatte Zehl (699) die Beeinflussung der Giftwirkung durch verschiedene Faktoren, darunter auch das Zusammengreifen zweier Gifte, an Schimmelpilzen untersucht. Nach Feststellung der toxischen Grenzkonzentration für jedes einzelne Gift wurde eine Kombination zweier Hälften solcher Minimaldosen verwendet. Als Resultat ergab sich bald eine glatte Summation, bald eine Verstärkung, bald wieder eine Abschwächung der Giftwirkung in einer durchaus nicht unter einem einheitlichen Gesichtspunkte begreifbaren Weise. So ergab z. B. Chloroform und Äther in Kombination mit Metallsalzen stets Summation, Chloroform oder Amylalkohol mit Vanillin eine Verminderung der Giftigkeit. Chloralhydrat ergab mit Vanillin oder Amylalkohol einfach Addition, dagegen mit Phenol-

derivaten Verstärkung, Chloroform mit Äther kombiniert eine Verminderung der Giftigkeit u. dgl. m. — Daß bei Kombination zweier Gifte auch eine Abschwächung der Wirkung einzutreten vermag, d. h. die Summe der Wirkungen geringer sein kann, als der Addition der Einzeleffekte entsprechen würde, ist übrigens auch in Bürgis Laboratorium von Saradschian (538) bei indifferenten Narkoticis gelegentlich beobachtet worden und wird uns noch in einer Reihe von Fällen wieder begegnen.

Breslauer und Woker (92) schlossen aus ihren zahlreichen mit 12 verschiedenen Narkotikagemischen angestellten Versuchen an dem Ciliaten Colpidium colpoda, daß auch Stoffe, welche der gleichen Gruppe angehören, z. B. verschiedene Urethane oder verschiedene Alkohole eine Steigerung der Wirkung erkennen lassen, während andererseits (z. B. bei Kombinationen zwischen Chloralhydrat, Paraldehyd und Urethan) auch Abschwächungen zu beobachten sein sollen. Allerdings war die von den Verfasserinnen verwendete Methodik, aus der Art der Bewegung auf die Intensität der Giftwirkung zu schließen, für einigermaßen exakte quantitative Vergleiche wenig geeignet, und tatsächlich will Kissa (323) in Bürgis Laboratorium in ihren gleichfalls an Colpoden angestellten Versuchen, bei denen der Bewegungsstillstand als Kriterium der Narkose verwendet wurde, diese Resultate durchaus nicht haben bestätigen können, sondern sowohl bei Kombinationen von Urethanen unter sich, wie bei solchen von Alkoholen unter sich und schließlich solchen von Äther und Chloroform keine Potenzierung, sondern höchstens eine rein additive Wirkung, im Durchschnitt sogar häufig eine wenn auch nicht beträchtliche Abschwächung der Wirkung beobachtet haben. Gegen die Brauchbarkeit der Versuche von Kissa hat Woker (691) wieder verschiedene Einwände erhoben. Bei Untersuchung der Wirkung auf die Pulsationsfrequenz der kontraktilen Vakuolen von Vorticellen haben Woker (690) und Galina (215) bei Kombination von Methyl-, Äthyl- und Propylalkohol eine deutliche Wirkungsverstärkung, bei einer solchen von Chloralhydrat mit Äthylalkohol und Urethan, sowie von Urethan und Paraldehyd eine Abschwächung des narkotischen Effektes beobachtet.

Warburg (648, 652) sah bei Kombination von Urethanen und Alkoholen bei roten Gänseblutkörperchen teils reine Addition, teils Wirkungsverstärkung hinsichtlich ihres oxydationshemmenden Einflusses eintreten, das letztere auch bei Narkoticis, bei denen,

wie z. B. bei Butylurethan und Phenylharnstoff, die Wirkungsstärke der Konzentration parallel geht, und daher die später noch zu erwähnende Zurückführung der Verstärkung auf die einfache Konzentrationssteigerung nicht möglich ist. Die Kombination von Urethanen und Alkoholen mit Cyankalium ergab dagegen merkwürdigerweise fast durchweg eine Verminderung der oxydationshemmenden Wirkung der letzteren Substanz, also eine „Hemmung der Blausäurewirkung“, die 20—50 % betragen konnte (652). Der Effekt der Kombination von Cyankali mit Narkotizis hängt augenscheinlich in hohem Maße von den verwendeten Konzentrationen beider Komponenten ab; denn Nothmann-Zuckerkandl (477) beobachtete bei der Kombination von Alkohol oder Äthylurethan (nicht aber von Chloroform oder Chloralhydrat) mit KCN eine Verstärkung der hemmenden Wirkung auf die Protoplasmaströmung von Vallisneria. Krehan (340) sah die permeabilitätsteigernde Wirkung von KCN auf die pflanzliche Plasmahaut durch sehr schwache Lösungen verschiedener Alkohole, sowie von Chloroform verstärkt, durch starke Dosen dagegen antagonistisch beeinflußt werden; diese letztere Kombinationswirkung, auf die wir noch zurückkommen werden, war bei geeigneter Dosierung auch besonders deutlich in der wechselseitigen Beeinflussung des Wurzelwachstums von Lupinenkeimlingen feststellbar, das sowohl durch Alkohol wie durch KCN in entsprechender Konzentration gehemmt werden kann, während die Einwirkung unwirksamer Dosen der einen Substanz die Wirkung für sich allein wirksamer Dosen der anderen zu vermindern oder auch ganz aufzuheben vermag. In ähnlicher Weise beobachtete auch Meyerhof (441), daß schwach hemmende Narkotikumdosen die stark hemmende Wirkung von KCN auf den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien abschwächen. In Versuchen über Mischhämolyse mit verschiedenen Gruppen chemischer Stoffe sahen Fühner und Greb (205) teils Verstärkung, teils Summation, teils (am häufigsten) Abschwächung auftreten; eine Verstärkung wurde unter anderem bei Kombination von Chloralhydrat mit Urethan und mit Alkohol, also gerade bei Substanzen „mit gleichem Angriffspunkt“ beobachtet, mithin durchweg Resultate, die mit der Bürgischen Lehre in Widerspruch stehen.

Bürgi (110, 111) hat gegenüber dieser Art von Versuchen eingewendet, daß hier ganz andere Verhältnisse gegeben seien, als die, welche seiner Theorie zugrunde gelegt sind. Denn diese hat, wie

eingangs erörtert, die Aufnahme der Gifte aus dem Blute durch die Zellen zur Voraussetzung, wie sie unter den bei der menschlichen Narkose üblichen Bedingungen bei Zuführung des Narkotikums während einer beschränkten Zeit erfolgt, nicht aber, wie hier, die dauernde Einwirkung einer Giftlösung durch lange Zeit, wobei die Gelegenheit zu einem völligen Ausgleich gegeben ist und die Schnelligkeit der Aufnahme keine Rolle spielt. Gerade auf Grund dieser Argumentation nun hat Kochmann (332, Zusammenfassung in 330) Versuche unternommen, um festzustellen, ob bei dauernder Einwirkung der Gifte, wie sie bei Wassertieren unschwer durchführbar ist, in der Tat die von Bürgi beobachteten Gesetzmäßigkeiten nicht mehr gelten, wie dies zu erwarten wäre, wenn sie wirklich durch die Geschwindigkeit der Aufnahme der Gifte durch die Zellen bedingt würden. Allein Versuche, bei denen Carassius vulgaris und Kaulquappen von Rana fusca durch 36 Stunden in Giftlösungen gehalten wurden, ergaben auch hier, ganz entsprechend den Beobachtungen Bürgis bei der gewöhnlichen Narkose, für die Kombination von Urethan und Chloralhydrat eine einfache Addition, dagegen in Verbindung mit Morphium und Scopolamin, sowie für die Kombination der beiden letzteren Mittel eine zum Teil sehr starke Potenzierung. Ebenso fand Zorn (701) bei Untersuchung der Kombination von Giften in ihrer erregbarkeitslähmenden Wirkung auf den in die Giftlösung eingetauchten Ischiadikus des Nerv-Muskel-Präparates von Rana fusca, daß Cocain in Verbindung mit einer größeren Zahl von verwandten Alkaloiden nur eine Addition und keine Potenzierung ergab, während eine solche bei Kombination von Cocain mit Kalium sulfuricum oder Kalium chloratum oder von Novocain mit Kalium sulfuricum eintrat. Andererseits aber ergab die Kombination von Cocain oder Novocain mit Kalium nitricum wieder nur eine einfache Addition, so daß also von keinem Gesichtspunkte aus eine völlige Übereinstimmung mit der Bürgischen Theorie bestand.

Untersucht man die Argumente, mit denen Bürgi (108 bis 113) seine Lehre gegenüber all diesen Einwänden zu verteidigen suchte, so kann man, ohne einzelnen Ausführungen die Berechtigung abzusprechen, sich doch vielfach nicht des Eindrucks erwehren, daß hier zum Teil ein Circulus vitiosus vorliegt, indem der Verfasser (z. B. bei den Opiumalkaloiden) auf Grund seiner Theorie aus der Wirkung der Kombination von Giften

erst auf deren Zugehörigkeit zu bestimmten pharmakologischen Untergruppen schließt, während doch die Theorie durch die letztere erst bewiesen werden sollte, und daß auch sonst vielfach auf dialektischem Wege widersprechende Tatsachen in das trotz stetig wachsender Verallgemeinerung immer noch zu enge Bett seiner Lehre gepreßt werden sollen. So lehnt Bürgi, wie schon erwähnt, die Versuche von Zehl, Breslauer und Woker und anderen in Hinblick auf die Art der Einwirkung der Gifte ab und betont, daß bei unbegrenzt langer Einwirkung x oder y für sich allein ebenso stark wirken werden, wie $x/2 + y/2$ und ein Unterschied bloß in der Schnelligkeit der Wirkung zu beobachten sein wird, während er gegenüber den zuletzt angeführten Versuchen von Kochmann auf die Möglichkeit hinweist, daß bei Vorhandensein verschiedener Zellrezeptoren auch bei dauernder Giftwirkung größere Giftmengen gebunden und somit Potenzierungen beobachtet werden können, und wertet mithin ein und dieselbe Methodik ganz verschieden, je nachdem, ob die mit ihr erhaltenen Ergebnisse mit seiner Theorie in Einklang oder in Widerspruch stehen. Da schließlich Bürgi selbst mehrfach betont, daß auch andere Momente eine Potenzierung von Wirkungen bedingen und überhaupt den Effekt von Giftkombinationen mitbestimmen können, so dürfte sich bei objektiver Sichtung des bisher vorliegenden Materials das Tatsächliche der Bürgischen Theorie dahin zusammenfassen lassen, daß derselben pharmakologischen Gruppe zugehörige Substanzen bei ihrer Kombination sich häufig einfach addieren, während bei Kombination von zu verschiedenen Untergruppen gehörigen Giften nicht selten Potenzierungen zu beobachten sind.

Diese Regel — denn nur um ein solche und keineswegs um ein „Gesetz" handelt es sich, wie dies Bürgi (vgl. 106, 107) ursprünglich glaubte — mag als Leitmotiv für die Auswahl neuer Arzneikombinationen immerhin von Nutzen sein, eine größere theoretische Bedeutung wird man ihm kaum zusprechen können. In Wirklichkeit sind eben die Verhältnisse außerordentlich kompliziert. Mit Recht betont Fühner (202), daß aus der Kombinationswirkung zweier Narkotika sich zunächst überhaupt kein Schluß auf das quantitative Geschehen im Zentralnervensystem ziehen läßt, weil erst festzustellen ist, ob überhaupt ein Synergismus in der zentralen Wirkung vorliegt. Denn es wäre z. B. bei der Kombination Morphium-Urethan sehr wohl denkbar, daß das letztere dem

ersteren als Vehikel dient und ihm so einfach verbesserte Resorptionsbedingungen im Gehirn schafft. Aus diesem Grunde ist auch die Annahme Bürgis (103), man könnte bis dahin verborgene z. B. narkotische Eigenschaften bestimmter Substanzen durch die verstärkende Wirkung nachweisen, die sie bei ihrer Kombination mit anderen ausüben, durchaus unrichtig, weil eine solche verstärkende Wirkung auf den verschiedensten Wegen, durch Änderungen der Löslichkeitsverhältnisse, der Permeabilität u. dgl. zustande kommen kann, die mit der spezifischen pharmakologischen Wirkung der betreffenden Substanz gar nichts zu tun haben müssen.

Woker (690) und Woker und Weyland (692) haben (allerdings unter Zugrundelegung ganz spezieller Vorstellungen, die auf der später zu erörternden Mansfeldschen Narkosetheorie fußen) darauf hingewiesen, daß vom Gesichtspunkte derartiger Löslichkeits- und Permeabilitätsänderungen ein Verständnis für Bürgis Regel gewonnen werden könne, da im allgemeinen nur chemisch verschiedene und nicht zu derselben Gruppe gehörige Stoffe sich gegenseitig beeinflussen und daher in ihrer Wirkung verstärken oder aber auch abschwächen werden, während die chemisch nahe verwandten Stoffe sich meist gegenseitig unbeeinflußt lassen und daher in ihrer Wirkung einfach addieren werden.

Warburg (652) hat darauf aufmerksam gemacht, daß eine Wirkungsverstärkung bei Kombination zweier Stoffe von vornherein in allen Fällen zu erwarten sein wird, in welchen die relative Wirkungsstärke der einzelnen Substanz mit steigender Konzentration wächst, wie dies nicht selten der Fall ist. So wie hier die Konzentrationssteigerung die Wirkung „verstärkt“ und nicht bloß summiert, wird dies auch das Hinzutun eines zweiten wirksamen Stoffes zu tun vermögen. Ein solches Verhalten ist z. B. von Meyerhof (441) für die hemmende Wirkung der Narkotika auf den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien beobachtet worden, die mit steigender Konzentration stark zunimmt. So hemmten z. B. 42 Millimol i-Butylurethan 10 % und 50 Millimol Propylurethan 0 %, beide zusammen aber 75 %. Diese „Wirkungspotenzierung“ ist jedoch in Wahrheit nur eine scheinbare, denn wenn man die Konzentration des i-Butylurethans um die in ihrer Wirkung den 50 Millimol Propylurethan äquivalente Menge von 25 Millimol i-Butylurethan gesteigert hätte, so hätte die Hemmung auch 75 % betragen, ein Moment, das sicher auch noch in anderen

Fällen Beachtung erfordert. Jedenfalls kann nur durch ein spezielles Studium des Mechanismus, auf welchem der Synergismus zweier Gifte beruht, eine wirklich nutzbare Aufklärung gewonnen werden.

3. Physikalisch-chemische Erklärung von Kombinationswirkungen.

Es ist das Verdienst von Fühner, die ersten Schritte auf diesem Wege gemacht zu haben. Fühner (200, 201) beobachtete, daß beim Zusammengießen gesättigter wäßriger Lösungen von Äther und Chloroform eine milchige Trübung entsteht, aus der sich allmählich Tropfen einer Mischung von Äther und Chloroform am Boden ausscheiden, daß mithin diese Narkotika sich durch eine dem Aussalzen analoge Erscheinung gegenseitig aus ihren Lösungen verdrängen. Die hierdurch etwa bedingten Verschiebungen des Teilungskoeffizienten (vgl. II. Teil, C, Kap. I u. IV) könnten eine Erklärungsmöglichkeit für eine gegenseitige Wirkungsbeeinflussung dieser und anderer Narkotikakombinationen abgeben. Die direkte Untersuchung des Teilungskoeffizienten zwischen Wasser und Öl ergab nun allerdings, daß bei Chloroform-Äthermischungen eine solche Verschiebung nur bei stark konzentrierten Lösungen eintritt, dagegen bei den in der Narkose im Blute vorhandenen Konzentrationen zu geringfügig ist, um irgendwie in Betracht zu kommen. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte gleichzeitig auch Madelung (412), der den Einfluß eines Zusatzes von Äther auf die Verteilung von Chloroform zwischen den (wie man annimmt, infolge ihres großen Lipoidgehaltes) die Hauptmenge enthaltenden roten Blutkörperchen und dem (die wäßrige Phase darstellenden) Serum untersuchte und in den bei der Narkose wirksamen Konzentrationen eine Änderung der Verteilung nicht nachzuweisen vermochte. Doch fand Storm van Leeuwen (573), der neuerdings die Wirkung der Kombination von Äther und Chloroform auf die Reflexerregbarkeit von Hunden und Katzen unter Bestimmung des Narkotikumgehaltes des Blutes und der nervösen Zentralorgane untersuchte, in den Kombinationsversuchen die Differenz zwischen dem Gehalt des Blutes und des Gehirns größer als in den Versuchen mit einem Narkotikum allein. Er betont, unter Hinweis auf die Versuche von Fühner, die Möglichkeit, daß dieses Verhalten durch eine (vielleicht auf Verdrängungserscheinungen beruhende) Änderung des Verteilungsmodus der Narkotika bedingt sein könnte (vgl. II. Teil, C, Kap. I, 2)

und auch die Erklärung für die von ihm bei der kombinierten Anwendung der beiden Stoffe meist festgestellte Abschwächung der Wirkung abzugeben vermöchte, die somit als eine bloß „scheinbare" aufzufassen wäre (vgl. auch Anhang).

Wie dem auch sei, jedenfalls konnte Führer (202, 206) in vielen anderen Fällen in organischen Lösungsmitteln eine beträchtliche Erhöhung der Löslichkeit eines Narkotikums durch Beimischung eines zweiten und damit eine Verschiebung des Teilungskoeffizienten zugunsten des organischen Lösungsmittels feststellen, die eine Wirkungspotenzierung sehr gut zu erklären vermag. So konnte der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Chloroform (das hier als organisches Lösungsmittel diente) für Morphium durch Zusatz von 5 % Urethan von 3 auf 10, durch Zusatz von 5 Vol.-% Äthylalkohol auf etwa 22 verschoben werden. Die im allgemeinen beobachtete einfache Summation beim Synergismus der indifferenten Narkotika und ihre Wirkungsverstärkung durch Morphium würde mit diesen Beobachtungen gut in Einklang zu bringen sein. Selbstredend wird eine derartige Erklärung nicht für alle Fälle zutreffen. So beobachtete Führer (204), daß die Giftwirkung des Methylvioletts auf das Froschherz (Erzeugung von Herzstillstand) sowohl durch Glycerin wie durch Alkohol verstärkt, d. h. der Eintritt des Herzstillstands beschleunigt wird. Das Glycerin steigert die Resorptionsgeschwindigkeit, der Alkohol dagegen verlangsamt sie, und die verstärkende Wirkung des ersteren beruht in der Tat einfach auf dieser Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit, die des Alkohols dagegen auf einem echten „Synergismus", denn im ersteren Falle wurde die Menge Methylviolett im Herzen ziemlich unverändert gefunden, im zweiten dagegen stark vermindert.

Diese Beispiele zeigen in schöner Weise, wie mannigfaltig die Ursachen einer gegenseitigen Beeinflussung zweier Stoffe sein können. Traube und Onodera (607) haben auf die Möglichkeit hingewiesen, derartige direkte Beeinflussungen auf stalagmometrischem Wege durch Untersuchung der Oberflächenspannung festzustellen und haben einige Versuche auch mit Narkoticis in dieser Hinsicht angestellt. Eine ausführliche Erörterung der verschiedenen Möglichkeiten, die sich physikalisch-chemisch aus der wechselseitigen Beeinflussung zweier Gifte in ihrer Wirkung auf lebende Zellen ergeben können, haben an der Hand von Versuchen über die desinfizierende Wirkung verschiedener Giftkombinationen Frei und Krupski (181) gegeben.

Bemerkenswerte Versuche zur Aufklärung dieser Probleme hat Mansfeld (419) mitgeteilt. Er legte sich die Frage vor, ob die durch das Zusammenwirken zweier narkotischen Gifte erzeugte potenzierte Wirkung auch dann bestehen bleibt, wenn die Wirkung des einen der beiden Narkotika nachträglich wieder ausgeschaltet wird. Er bediente sich zu diesem Zwecke der Kombination von Urethan mit Magnesiumsalzen, die beim Kaninchen eine starke Wirkungspotenzierung hervorruft, und konnte in der Tat feststellen, daß diese auch dann bestehen bleibt, wenn die Magnesiumwirkung entsprechend den Beobachtungen von Meltzer und Auer (428, 429) durch Injektion von Calciumchlorid aufgehoben wird, so daß bloß die für sich allein gegeben unwirksame Urethandosis zurückbleibt. Mansfeld schloß aus diesen Versuchen, „daß die potenzierte Wirkung des Magnesiums darauf beruht, daß sie die Verteilung des Urethans im Organismus derart verändert, daß mehr Urethan in die giftempfindlichen Elemente gelangt als in der Norm". Tatsächlich brachte die $CaCl_2$-Injektion die Wirkungsverstärkung wieder zum Fortfall, wenn das Magnesium erst einige Zeit nach dem Urethan verabreicht wurde, nachdem also die Verteilung des letzteren bereits erfolgt war. In analoger Weise blieb auch die durch die Kombination von Chloralhydrat und Äther erzeugte tiefe Narkose bestehen, wenn der Äther abgedunstet war und nur das für sich allein gegeben unzureichende Chloralhydrat im Körper zurückblieb. Das Wiederauftreten des für das Chloralhydrat charakteristischen und während der Ätherwirkung aufgehobenen „Ohrreflexes" erwies hierbei, daß die zurückbleibende tiefe Narkose wirklich nur eine durch den Äther vertiefte reine Chloralhydratnarkose darstellte. — Das gleiche, wie für die Kombination von Chloralhydrat und Äther, gilt, wie Mansfelds Schüler Hamburger (246) zeigen konnte, auch für die Kombination von Morphium und Äther. Auch hier blieb die durch die gleichzeitige Einwirkung von Äther und einer an sich unwirksamen Morphiumdosis erzeugte tiefe Narkose nach Abdampfen des Äthers (durch spontane oder künstliche Atmung) bestehen, während die Wirkungsverstärkung verschwand, wenn die Äthernarkose erst $^1/_2$ Stunde nach Verabreichung des Morphiums, also nach beendeter Verteilung desselben, eingeleitet und dann wieder beseitigt wurde.

Mit der zweifellos bedeutungsvollen Feststellung Mansfelds, daß die durch eine Giftkombination erzeugte Wirkungsverstärkung

auch nach Entfernung des einen Giftes bestehen bleiben kann, ist freilich eine Erklärung für den Mechanismus dieser Erscheinung noch nicht gewonnen, da die Schlußfolgerung Mansfelds, es müsse sich um eine geänderte Giftverteilung und Mehraufnahme des einen Giftes durch die Einwirkung des anderen handeln, durch diese Versuche weder bewiesen, noch, wenn sie wirklich zutrifft, erklärt wird. Mansfeld führt drei Möglichkeiten zur Erklärung an: 1. eine Änderung des Teilungskoeffizienten zugunsten der Zellsubstanz, 2. eine Änderung der Zellpermeabilität und 3. eine stärkere Aufnahme des Narkotikums durch die giftempfindlichen Elemente infolge einer Besetzung der nicht giftempfindlichen durch das andere Narkotikum, entsprechend älteren, noch zu erwähnenden Beobachtungen, nach welchen das Depotfett mit den Hirnzellen in Konkurrenz zu treten und einen Teil des Narkotikums von dem Gehirn abzulenken vermag (Mansfeld, 414). Von diesen Hypothesen dürfte jedoch höchstens die zweite das längere Bestehenbleiben der Wirkungsverstärkung einigermaßen befriedigend erklären, da sowohl eine Änderung des Teilungskoeffizienten, wie eine Beschlagnahme nicht giftempfindlicher Elemente durch das eine Narkotikum durch seine Entfernung wieder rückgängig gemacht werden und so binnen kurzem wieder zu der für das andere Narkotikum charakteristischen (unwirksamen) Verteilung führen müßte, wenigstens soweit es sich um Stoffe handelt, die einfachen Verteilungsgesetzen folgen.

Alle diese Betrachtungen zeigen jedenfalls, wie komplizierte Verhältnisse hier vorliegen und wie wenig wahrscheinlich es schon a priori ist, hier zu allgemein gültigen Gesetzen im Sinne von Bürgi gelangen zu können. Nur die systematische Untersuchung des jeder einzelnen Wirkungskombination zugrunde liegenden Mechanismus, wie sie durch die eben besprochenen Arbeiten angebahnt wird, dürfte hier eine Aufklärung bringen können, die vielleicht nicht bloß pharmakologisches Interesse zu bieten, sondern auch für die Theorie der Narkose Bedeutung zu gewinnen vermag.

Anhang: Antagonistische Beeinflussung narkotischer Wirkungen.

Im Anschluß an die Erörterung der Wirkung von Narkotikakombinationen sei noch kurz der Erscheinung gedacht, daß die narkotischen Wirkungen bis zu einem gewissen Grade auch einer

antagonistischen Beeinflussung durch andere Gifte zugänglich zu sein scheinen. Es können hierbei für uns natürlich nicht jene Fälle in Betracht kommen, in denen irgendwelche Begleiterscheinungen einer Allgemeinnarkose, wie Herzschwäche, Blutdrucksenkung u. dgl. durch andere Agenzien gebessert oder behoben werden, deren Angriffspunkt vielleicht an ganz anderer Stelle gelegen ist, sondern nur jene Beobachtungen, welche eine Verminderung bzw. Beseitigung der narkotischen Lähmung selbst ergeben haben.

Die gegensinnige Beeinflussung, welche die Wirkung alkoholischer Getränke durch schwarzen Kaffee erfährt, ist allgemein bekannt und wurde schon vor langer Zeit durch Binz (75) direkt nachgewiesen, der von zwei durch Alkoholinjektion tief narkotisierten Hunden den einen nach Verabreichung von 0,05 g Coffein bereits nach 5 Minuten umherlaufen sah. Storm van Leeuwen (569) hat eine antagonistische Wirkung des Coffeins auch gegenüber dem Chloroform hinsichtlich der Beeinflussung der Reflexerregbarkeit beobachtet. Nach U. Mosso (461) würden durch eine letale Dosis Chloralhydrat in tiefen Schlaf versenkte Tiere nach Injektion von 0,01—0,02 g Cocain pro kg nach wenigen Minuten wieder wach werden. Schmiedeberg (542, S. 166) beschreibt eine analoge gegensinnige Beeinflussung der Paraldehydnarkose durch Pikrotoxin. Gottlieb (223) beobachtete, daß Kaninchen, die durch Paraldehyd oder durch Chloral völlig narkotisiert waren, durch Injektion von 3 mg Pikrotoxin (weniger sicher auch durch Campher) innerhalb kurzer Zeit ganz aufgeweckt wurden, so daß sie sich spontan umherbewegten, während die Kontrolltiere noch in tiefer Narkose verharrten. Köppen (335) konnte allerdings eine derartige Wirkung an im Chloralschlaf befindlichen Tieren durch Pikrotoxin nicht erzielen, sah aber in zwei Versuchen bei Verabreichung von Coriamyrtin eine solche dauernde Aufmunterung eintreten. Nach Nebelthau (464) kann die narkotische Kraft verschiedener schlafmachender Agenzien, so der Säureamide oder des Chloralhydrats durch Eingabe von primären oder sekundären Amiden (Methylamin, Äthylamin usw.) aufgehoben werden. Airila (5) beobachtete das gleiche für Cocain, Coffein, Ephedrin und β-Tetrahydronaphthylamin an mit Chloralhydrat, Corral (132) für das letztgenannte Erregungsmittel auch an mit Urethan und Äther narkotisierten Tieren. An großhirnlosen Kaninchen konnte Morita (459) die erweckende Wirkung bloß für Ephedrin und

β-Tetrahydronaphthylamin feststellen, nicht aber für Cocain und Coffein, deren erregende Wirkung rein kortikal wäre.

Durch Campher kann, wie Böhme (81) gezeigt hat, das durch Chloralhydrat stark verlangsamte Herz zu beschleunigter Tätigkeit veranlaßt, häufig auch ein stillstehendes wieder zum Schlagen gebracht werden, und zwar nicht infolge einer Veränderung der Anspruchsfähigkeit, sondern infolge einer direkten gegensinnigen Einwirkung auf die reizerzeugenden Apparate, auf die das Chloralhydrat seine lähmende Wirkung entfaltet (vgl. S. 84). Am isolierten Säugetierherzen konnten Rohde und Ogawa (522) die durch Vergiftung mit Chloralhydrat bedingte Abschwächung der Herztätigkeit und Verschlechterung der Sauerstoffausnutzung durch gleichzeitige Einwirkung von Adrenalin zum großen Teil aufheben.

Schließlich sei noch auf den merkwürdigen von Meltzer und Auer (428, 429) entdeckten Antagonismus zwischen den Calciumsalzen und den narkotisch wirkenden Magnesiumsalzen hingewiesen. Die Gesamtheit der durch $MgSO_4$ bewirkten Hemmungs- oder Lähmungserscheinungen kann durch intravenöse Injektion eines Calciumsalzes innerhalb weniger Augenblicke beseitigt werden. Ebenso ruft umgekehrt, wie Meltzer und Gates (430) zeigen konnten, eine durch Verabreichung von Natriumoxalat bewirkte Verarmung an Calcium eine bedeutende Verstärkung der Magnesiumwirkung hervor.

Im Vorangehenden ist bereits verschiedentlich auf die bei Kombination auch gleichsinnig wirkender Gifte mitunter zu beobachtende Abschwächung der Wirkung hingewiesen worden. Ein besonders bemerkenswerter Fall dieser Art wird von der Kombinationswirkung der Narkotika und des Cyankaliums dargestellt. So sahen, wie schon erwähnt (vgl. S. 117), Warburg (648, 652) und neuerdings auch Meyerhof (241) die in geeigneter Konzentration selbst oxydationshemmend wirkenden Urethane und Alkohole die oxydationshemmende Wirkung der Blausäure um 20—50 % vermindern, und Krehan (340) konnte bei entsprechender Dosierung eine antagonistische Beeinflussung des Wurzelwachstums der Keimlinge von Lupinus albus durch Alkohol und Cyankalium feststellen, die in geeigneter Konzentration jedes für sich allein eine Wachstumshemmung bewirken. So hob Alkohol in der für sich allein unwirksamen Konzentration von 0,1 % die wachstumshemmende Wirkung einer m/3000 KCN-Lösung völlig

auf, während umgekehrt eine für sich allein unwirksame m/50000 bis m/60000 KCN-Lösung die irreversibel wachstumshemmende Wirkung einer 3 %igen Alkohollösung um 25 %, und jene einer innerhalb 24 Stunden gleichfalls irreversibel toxischen 2 %igen Alkohollösung sogar um 50 % verminderte.

Diese Versuche bieten aus dem Grunde ein besonderes Interesse, weil sie ein Licht auf den sonst schwer begreiflichen Mechanismus antagonistischer Beeinflussung narkotischer Wirkungen werfen. Denn während es ohne weiteres verständlich ist, daß die Narkotika, die ganz allgemein die Erregbarkeit der lebendigen Substanz herabsetzen, auch eine durch Giftwirkung herbeigeführte Steigerung der Erregbarkeit zu vermindern bzw. aufzuheben vermögen, ist es durchaus nicht selbstverständlich, daß auch umgekehrt eine narkotische Lähmung durch Substanzen, die die Erregbarkeit bestimmter Gewebe spezifisch steigern, behebbar sein soll, wie dies im Vorangehenden mehrfach erwähnt wurde. Denn wir besitzen sonst keinen Anhaltspunkt dafür, daß leichter erregbare Gebilde schwerer, d. h. erst durch höhere Konzentrationen narkotisiert würden, eher schiene das Gegenteil der Fall zu sein. Der Umstand nun, daß mitunter auch gleichsinnig wirkende Substanzen sich antagonistisch zu beeinflussen vermögen, macht es in hohem Maße wahrscheinlich, daß es sich auch in anderen Fällen gar nicht um einen echten Antagonismus, d. h. um eine gegensinnige Beeinflussung chemischer Reaktionen handelt, sondern um eine Abschwächung der Wirkung des Narkotikums infolge einer Verminderung seiner Konzentration am Wirkungsorte, sei es durch Änderungen der Löslichkeit, sei es durch Adsorptionsverdrängungen, wie dies Krehan für die Kombination von Cyankalium und Narkoticis glaubwürdig dargetan hat.

Zweiter Teil.

Theorien über den Mechanismus der Narkose.

A. Spezielle Theorien der Hirnnarkose.

Die „Allgemein-Narkose“ ist, wie wir gesehen haben (vgl. S. 30) eine Narkose der nervösen Zentralorgane. Es ist daher begreiflich, daß alle älteren Vorstellungen über den Mechanismus der Narkose, auch jene, die sich einer allgemeineren Anwendbarkeit zugänglich erwiesen haben, zunächst Spezialtheorien der Hirnnarkose gewesen sind. Die Versuche, die Allgemeinnarkose auf einen besonderen, im Gehirn lokalisierten Mechanismus zurückzuführen, sind auch dann nicht gänzlich aufgegeben worden, als die allgemeine Narkotisierbarkeit aller lebendigen Substanz erkannt war. Wenn nun wohl auch kein Zweifel darüber bestehen kann, daß eine das Wesen der narkotischen Wirkungen erfassende Theorie nicht auf die Ganglienzellen des Gehirns beschränkt sein darf, so braucht man doch dem Bestreben, einen besonderen Mechanismus der Hirnnarkose aufzufinden, insofern eine gewisse Berechtigung nicht völlig abzusprechen, als eine jede Theorie der Narkose sich mit der Tatsache der größeren Empfindlichkeit der nervösen Zentralorgane abfinden muß. Von diesem Gesichtspunkte aus mögen zunächst die auf Veränderungen im Gehirn selbst sich beziehenden Narkosetheorien eine kurze Erwähnung finden.

Wie zur Erklärung des natürlichen, so wurden auch zu jener des „künstlichen Schlafes“, als den man in naiver Analogisierung oberflächlich ähnlicher Zustände die Narkose oft auch in neuester Zeit noch aufzufassen pflegt, früher vielfach Änderungen der Blutversorgung des Gehirns herangezogen, die bald in einer Vermehrung, bald wieder in einer Verminderung der normalen Blutfülle bestehen sollten. Schon Bernard (50), der die ältere Literatur über diesen Gegenstand zusammengestellt hat, konnte im Tierexperiment das rein Akzidentelle beider Erscheinungen nachweisen. Nach Entfernung eines Teiles der Schädeldecke konnte er beim Kaninchen während der Unruhe infolge der Einatmung des Narkotikums zuerst das Auftreten einer Hyperämie

beobachten, die sich jedoch ebensogut auch ohne Narkose durch andere Erregungen, z. B. durch Schmerzreize hervorrufen ließ. Während der eigentlichen Narkose trat dann eine Anämie ein, die jedoch offenbar ebensowenig die Ursache der Narkose war, wie etwa die nach Alkoholgenuß zu beobachtenden Veränderungen der Blutversorgung den Alkoholrausch erzeugen. Analoge Beobachtungen sind bald darauf auch von Wilhelm (667) und Binz (74) gemacht worden, die vor allem feststellten, daß die Anämie erst nach längerem Bestand der Narkose eintritt, mithin unmöglich deren Ursache darstellen kann. (Weitere Literaturangaben siehe auch bei Bradbury, 85).

Ebenso nebensächlich und unabhängig von dem Mechanismus der Narkose wie die Änderungen der Blutversorgung sind, wie gleichfalls Bernard (50) bereits betonte, die durch gewisse Anwendungsweisen der Inhalationsnarkose bedingten anfänglichen asphyktischen Erscheinungen, die einige Autoren zur Erklärung der Narkose hatten verwenden wollen. Auf eine solche Erstickungstheorie der Narkose lief übrigens nach Bernard im Grunde auch die vasomotorische Theorie hinaus, nach der die Funktionsunfähigkeit der nervösen Organe durch Anämie oder aber durch Blutstauung bedingt sein sollte.

Die Theorien von Bibra und Harleß (67) und die spätere von Hermann (265), die in der auflösenden Wirkung der Narkotika für Fette und fettartige Substanzen das Wesen der Narkose suchten, waren ursprünglich gleichfalls reine Theorien der Hirnnarkose, wenn auch ihre weitere Anwendbarkeit sie zu Vorläufern der modernen Lipoidtheorie machten, als die sie uns später noch ausführlich zu beschäftigen haben werden.

Die mikroskopische Untersuchung der Ganglienzellen hat zuerst Binz zum Ausgangspunkt von Betrachtungen über die Wirkungsweise der Narkotika gemacht, wenn auch v. Bibra und Harleß (67) bereits über histologische Veränderungen des Nervengewebes unter der Einwirkung von Ätherdämpfen berichteten. Binz (74, 77, 78) und sein Schüler Wilhelm (667) wollten an Zupfpräparaten frischer Hirnstücke eine mikrochemische Einwirkung schlafmachender Stoffe wie Morphin, Chloralhydrat, Chloroform, Äther, nicht aber zum Teil nahe verwandter, aber anders wirkender Stoffe, wie Atropin, Coffein usw. beobachtet haben, in Gestalt einer Trübung des Protoplasmas und eines

Dunklerwerdens der Zwischensubstanz der Ganglienzellen, und stellten auf Grund dieser Beobachtungen die Hypothese einer besonderen Affinität der schlafmachenden Mittel zu der Substanz der Hirnrinde auf, die diese durch „Herabsetzung der Dissoziation der lebendigen Materie im Sinne Pflügers . . . unfähig mache, die Funktionen des Wachzustandes auszuüben“(74). Die spätere (77, 78) Deutung dieser histologischen Veränderungen (die übrigens Pohl (493) in den bei der Narkose wirksamen Konzentrationen von Chloroform nicht festzustellen vermochte), als eine Art leichten Gerinnungsvorganges, und der Hinweis auf die Versuche von Ranke (509, 510), der durch Zusatz narkotischer Stoffe zu klar filtrierten Lösungen von Muskel- und Nervensubstanz Trübungen erhalten hatte, leitet auch diese ursprünglich speziell für die Hirnnarkose ersonnenen Vorstellungen zu allgemeinen Theorien hinüber, nämlich zu der schon von Ranke angedeuteten, von Bernard (50, 51) aufgestellten „Gerinnungstheorie der Narkose“, die uns im modernen Gewande der „Ausflockung kolloider Substanzen“ später wieder begegnen wird.

Im Gegensatz zu diesen einer allgemeineren Anwendbarkeit zugänglichen Vorstellungen ist in neuerer Zeit noch eine Theorie der Hirnnarkose aufgestellt worden, die die ganz spezielle Struktur dieses Organs zur Grundlage hat; es ist dies die „Dendritentheorie der Narkose“, die wegen der ansprechenden Art, mit der sie eine Erklärung mancher physiologischen und pathologischen Erscheinungen zu bieten schien, sich trotz ihrer mangelhaften Fundierung anfänglich eines gewissen Beifalls erfreute, heute aber bereits ziemlich allgemein der wohlverdienten Vergessenheit anheimzufallen scheint und mehr der Vollständigkeit halber hier kurz Erwähnung finden soll. Es scheint zuerst Rabl-Rückhard (502) die Hypothese ausgesprochen zu haben, daß die verschiedenen geistigen Tätigkeiten auf einer verschiedenartigen Verknüpfung der Ganglienzellen vermittels einer amöboiden Beweglichkeit der Dendritenfortsätze und die Schlafzustände auf einer partiellen Bewegungslähmung derselben beruhen. Lépine (361) und Duval (164, 165) erklärten dann die Schlafzustände durch eine Unterbrechung der Ganglienzellenverbindungen infolge einer Retraktion der Dendriten, die durch Reize zu einer Wiederausdehnung veranlaßt würden, und boten so die hypothetische Grundlage für eine große Zahl hauptsächlich dem Institut Solvay entstammender

experimenteller Arbeiten, in denen durch histologische Untersuchungen des Gehirns unter verschiedenen Bedingungen die angebliche Kontraktilität oder „Plastizität" der Neurone und die Bedeutung dieses durch das Auftreten von Varikositäten an den Dendriten gekennzeichneten „moniliformen" Zustandes festzustellen gesucht wurde. Indem wir bezüglich der Literatur auf die Zusammenstellungen von Bradbury (89[I]) und auf die kritischen Erörterungen von Verworn (627) verweisen, seien hier bloß die Arbeiten von De moor (145, 146), Querton (499) und vor allem Stefanowska (564—566) besonders erwähnt, in denen die Beobachtungen über die histologischen Veränderungen der Dendriten unter dem Einfluß narkotischer Gifte und die darauf fußenden theoretischen Vorstellungen eine ausführliche Behandlung erfahren haben. Auch Lugaro (402) beobachtete besonders unter dem Einfluß von Chloroform und Morphium anscheinend ähnliche histologische Veränderungen der Dendriten, die er jedoch gerade in entgegengesetztem Sinne deutete wie die erwähnten Autoren, indem er die Varikositäten nicht als kontrahierte, sondern als expandierte Ausläufer auffaßte, und die Ansicht äußerte, daß die Dendriten im normalen Zustande kontrahiert seien, so daß nur wenige Assoziationen zwischen den Neuronen beständen, während im natürlichen und im künstlichen Schlafe unter dem Einfluß der Stoffwechselprodukte, bzw. der Narkotika, die Dendritenknospen ihr Kontraktionsvermögen verlieren und so eine zu Gedankenkonfusion und Bewußtlosigkeit führende allgemeine Verbindung der Neurone herstellen würden. Ebenso beschrieb Wright (694, 595) als Folgen langdauernder Äther- und Chloroformnarkosen an Kaninchen und Hunden charakteristische Veränderungen der Ganglienzellen, deren Nißlsche Granula ihre Affinität zu Methylenblau verlieren und deren Dendriten ein moniliformes Aussehen annehmen würden. Er führte dieses jedoch nicht auf eine Retraktion, sondern auf pathologische Veränderungen biochemischer Natur zurück, die längere Zeit nach der Narkose wieder völlig verschwinden würden.

Während die vorangehenden Autoren ihre Hypothesen auf eine angebliche amöboide Beweglichkeit oder ein Kontraktionsvermögen der Ganglienzellenausläufer gründeten, glaubte Ramon y Cajal (508) die für die Ganglienzellen von ihm bestrittene Beweglichkeit den Neurogliazellen zusprechen zu sollen, die, ähnlich wie die Pigmentzellen, zu verschiedenen Zeiten ein verschiedenes Aussehen bieten würden. Darauf baute er die Hypothese auf:

„Die Neuroglia der grauen Substanz dürfte einen Isolier- und Schaltapparat der Nervenströme darstellen, letzteren im Zustande der Tätigkeit, ersteren im Zustande der Ruhe.“ Durch ihre Expansion würden diese Zellen die einzelnen Neurone voneinander sondern und isolieren, durch ihre Kontraktion dagegen die Verbindung derselben bewirken; auf die erstere Art würde sich „das Wesen der geistigen Ruhe und des Schlafes, sowohl des natürlichen wie des künstlichen (Narkotika, Hypnotismus)“ erklären. Ähnliche seltsame Vorstellungen hat auch Schleich (540, S. 89) geäußert.

Es braucht wohl kaum näher dargelegt zu werden, daß alle diese phantasievollen Hypothesen auf Grund von Ergebnissen histologischer Fixier- und Färbetechnik eine arge Kompetenzüberschreitung der morphologischen Forschung darstellen, und daß die scharfe Ablehnung, die sie bereits kurz nach ihrer Aufstellung durch Verworn (627) erfahren haben, auch ganz unabhängig von der Frage nach einer kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Verbindung der einzelnen Neurone ihre volle Berechtigung behält, zumal Weil und Frank (622) durch Anwendung verschiedenartiger Modifikationen der Golgischen Methode am Nervensystem normaler und vergifteter Tiere den direkten experimentellen Nachweis geführt haben wollen, daß alle die mikroskopischen Veränderungen, die die Grundlage der erwähnten Theorien bilden, tatsächlich lediglich von der Behandlungsweise der Präparate abhängen und daher Kunstprodukte darstellen.

Auch die Wiederbelebung dieser Dendritentheorie im modernen Gewande, wie sie H. E. und E. F. Armstrong (16) auf Grund der Vorstellung, daß osmotische Einflüsse eine Anschwellung und Verkürzung der Dendriten und dadurch eine Leitungsunterbrechung herbeiführen, oder Breslauer und Woker (92) auf Grund der später eingehend zu erörternden Anschauungen von Traube gelegentlich versucht haben, indem sie meinten, daß eine durch die Narkotika bedingte Vermehrung (!!) der Oberflächenspannung sich darin äußern könnte, daß „entgegen den die normale Zellstruktur erhaltenden Einflüssen . . . nach dem Gesetz der Minimumflächen der unter dem Einfluß eines Narkotikums stehende Protoplast Tropfenform anzunehmen strebt“ (S. 286), was bei den Ganglienzellen zu einer Unterbrechung der nervösen Leitung führen könnte, bedarf, zumal die Narkotika bekanntlich oberflächenspannungsvermindernd wirken, wohl keiner weiteren Diskussion.

B. Die Erstickungstheorie der Narkose.

1. Grundlagen der Theorie.

Schon im vorangehenden Abschnitte haben wir gesehen, daß der Gedanke an kausale Beziehungen zwischen Narkose und Erstickung bereits aus der ersten Zeit allgemeiner Anwendung der Narkose stammt. Aber diese Beziehungen wurden in rein äußerlichen Momenten (Behinderung der äußeren Atmung, Änderung der Blutversorgung des Gehirns) gesucht, die, wie leicht zu zeigen, mit dem eigentlichen Vorgang der Narkose nichts zu tun haben. Demgegenüber sucht die von Verworn (628) zuerst im Jahre 1903 aufgestellte Erstickungstheorie der Narkose einen inneren Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen herzustellen und die narkotische Lähmung auf eine Behinderung der in den Zellen selbst sich abspielenden Oxydationsvorgänge zurückzuführen.

Die erste Anregung zu diesen Vorstellungen stammt allem Anscheine nach aus Versuchen, die Winterstein (669) einige Jahre vorher über die Wirkung der Kohlensäure auf die Nervenzentren angestellt hatte. Er beobachtete, daß Strychninfrösche, die in einem Gasgemisch von hohem Kohlensäuredruck und normalem Sauerstoffgehalt gelähmt worden waren, sich in einer Atmosphäre von reinem Wasserstoff nicht wieder erholten, und wies auf die Erklärungsmöglichkeit hin, daß die Kohlensäure nicht bloß den Zerfall der lebendigen Substanz, die „Dissimilation", sondern auch den Wiederaufbau oder die „Assimilation" derselben lähme, von der Hermann-Pflüger-Verwornschen Biogenhypothese ausgehend, nach welcher der aufgenommene Sauerstoff zunächst in das Molekül der lebendigen Substanz assimiliert werde. Der Entscheidung dieser Frage dienten weitere Versuche von Winterstein (670) auf Grund des folgenden von Verworn ersonnenen Gedankenganges: Wird durch Narkose auch die Sauerstoffassimilation gelähmt, dann dürfen Nervenzentren, die durch Sauerstoffentziehung in asphyktische Lähmung versetzt wurden, sich nicht wieder erholen, wenn die Zufuhr von Sauerstoff bei gleichzeitiger Einwirkung des Narkotikums erfolgt. Die Versuche wurden mit der von Verworn (626) bei seinen Untersuchungen über die Erstickung und Wiedererholung der Nervenzentren verwendeten Durchspülungsmethode in der Weise angestellt, daß (mit Strychnin vergiftete) Frösche bis zum Eintritt asphyktischer

Lähmung mit sauerstoffarmer Kochsalzlösung durchspült und dann durch Durchleitung einer das Narkotikum enthaltenden Salzlösung narkotisiert wurden. Hierauf erfolgte in Narkose durch eine erfahrungsgemäß zur Erholung ausreichende Zeit die Sauerstoffzufuhr, indem sauerstoffreiches und mit dem Narkotikum (in der zur Erhaltung der Narkose erforderlichen Konzentration) versetztes Blut durchgeleitet wurde, worauf nach Verdrängung des Blutes wieder die Aufhebung der Narkose durch sauerstoffarme Salzlösung erfolgte. Die mit Chloroform, Äther, Alkohol und Kohlensäure angestellten Versuche ergaben übereinstimmend, daß unter diesen Bedingungen die Erstickungslähmung bestehen bleibt und erst bei Zufuhr von Sauerstoff ohne Narkose verschwindet, daß also die Narkose in der Tat die Wiedererholung von der asphyktischen Lähmung auch in Anwesenheit von Sauerstoff verhindert, oder entsprechend den Vorstellungen der Biogenhypothese „die Sauerstoffassimilation lähmt". Versuche ganz analoger Art und mit völlig übereinstimmendem Ergebnis wurden von Fröhlich (188) am peripheren Froschnerven und von Nagai (462) am Flimmerepithel angestellt und hierdurch die Allgemeingültigkeit dieser Beobachtungen erwiesen.

Die Behinderung der Erholung erstickter Zellen durch die Narkose bildet die Grundlage der Erstickungstheorie von Verworn, der zuerst in seiner „Biogenhypothese" die Narkose durch eine „Blockade des Biogenmoleküls" infolge einer chemischen Anlagerung des Narkotikums an den Sauerstoff zu erklären versuchte. Diese würde vielleicht in ähnlicher Weise erfolgen, wie bei den von A. v. Baeyer studierten salzartigen Vereinigungen organischer Sauerstoffverbindungen mit komplexen Säuren, z. B. bei der Verbindung von Äther mit Ferrocyanwasserstoffsäure, deren Bestand in analoger Weise von dem Partiardruck des Äthers abhängt, wie dies bei der Narkose der Fall ist.

2. Weiterentwicklung der Argumente. Analogien zwischen Narkose und Erstickung.

Zahlreiche, zum großen Teil in Verworns Laboratorium angestellte Untersuchungen, welche die genauere Analyse dieses Erscheinungskomplexes bezweckten, veranlaßten mannigfache Modifikationen dieser Vorstellungen, deren prinzipielle Richtigkeit sie jedoch zu erweisen schienen. Die Arbeiten von H. v. Baeyer (20) und von Bondy (83), welche die vorhin erwähnten Untersuchungen

Verworns über Erstickung und Erholung der Nervenzentren des Frosches weiterführten, sowie die Untersuchungen von H. v. Baeyer (21) und von Fröhlich (188) über das Sauerstoffbedürfnis des peripheren Froschnerven hatte diese Autoren zu der Vorstellung geführt, daß sowohl im peripheren wie im zentralen Nervensystem Sauerstoffreserven in besonderen „Depots" vorhanden seien, aus denen der Sauerstoff mit einer von der Temperatur abhängigen Geschwindigkeit zu den Orten des Verbrauchs diffundiere. Dieser Reservesauerstoff würde es sein, der die Erregbarkeit des Nervensystems nach Ausschluß äußerer Sauerstoffzufuhr bis zu seiner Aufzehrung erhalte und dessen Wiederanhäufung bei Sauerstoffzufuhr die Wiederkehr der Erregbarkeit nach asphyktischer Lähmung bewirke. Da diese Erholung bei gleichzeitiger Narkose ausbleibt, so würde durch die Narkotika die Anhäufung des Sauerstoffs in den Depots auf irgendwelche Weise verhindert werden, nicht aber das Entweichen desselben bei Erniedrigung des Partiardrucks, denn, wie die Versuche von Bondy und von Fröhlich lehrten, tritt die Erstickung bei Sauerstoffentziehung in Narkose mit etwa der gleichen Geschwindigkeit ein wie ohne dieselbe.

Die bei höherer Temperatur zu beobachtende Wärmelähmung der Nervenzentren des Frosches würde, da sie auch bei Abkühlung nur in Gegenwart von Sauerstoff zu beheben ist, nach Winterstein (671) gleichfalls auf Erstickung infolge einer im Verhältnis zum gesteigerten Verbrauch unzulänglichen Sauerstoffzufuhr beruhen. In Übereinstimmung damit sah Winterstein (673) diese Wärmelähmung bei gleichzeitiger Einwirkung eines Narkotikums bereits bei niedrigerer Temperatur eintreten oder umgekehrt die Wirkung des Narkotikums mit Erhöhung der Temperatur zunehmen, eine Erscheinung, die er im Sinne der Behinderung der Sauerstoffatmung durch die Narkose deutete. In analoger Weise beobachtete Mansfeld (416), daß bei Kaulquappen eine an sich unwirksame Paraldehydkonzentration bei Verminderung des Sauerstoffdruckes eine tiefe, meist tödliche Narkose herbeiführte, daß mithin Sauerstoffmangel und Narkose sich in ihrer Wirkung zu summieren scheinen. Beide Versuche können freilich nicht als beweisend betrachtet werden, da Winterstein mit Alkohol experimentierte, dessen Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser nach H. Meyer (432) bei Steigerung der Temperatur ansteigt, so daß die beobachtete Wirkungsverstärkung einfach auf einer Erhöhung der wirksamen Konzentration infolge geänderter Verteilung des Narkotikums

beruhen könnte (vgl. Kap. C, I u. IV), und andererseits die Summation zweier schädlicher Einflüsse, wie Mansfeld selbst zugibt, auch bei ganz verschiedener Wirkungsweise stattfinden kann. In der Tat konnte Nothmann-Zuckerkandl (477) bei derartigen Versuchen mit kombinierter Einwirkung von Narkose und Sauerstoffmangel auf die Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen im Gegensatze zu Josing (306, vgl. S. 96) eine Wirkungsverstärkung nur bei erhöhter Temperatur beobachten, unter Bedingungen, unter denen eine allgemeine Verminderung der Widerstandsfähigkeit auch gegenüber andersartigen Giften feststellbar war.

Aus der Beschleunigung der Wärmeerstickung durch die Narkose hatte Winterstein (673, S. 342) die Schlußfolgerung gezogen, „daß die Narkose den Bedarf an Oxydationsprozessen nicht oder wenigstens nicht in demselben Maße herabsetzt wie die Ausführbarkeit derselben". Als logische Konsequenz dieser Auffassung würde sich ergeben, daß jede Narkose zu einer allmählich immer mehr wachsenden Erstickung führen müßte. Eine Bestätigung der Richtigkeit dieser Annahme glaubte Winterstein in der Beobachtung zu finden, daß bei Krustazeen und bei Medusen eine anfänglich unvollständige Alkoholnarkose allmählich im Verlaufe von Stunden zu einer vollständigen Lähmung führte. Am Froschnerven hat über Veranlassung Verworns Heaton (257) diese Frage näher untersucht und glaubte tatsächlich feststellen zu können, daß Nerven, die durch eine zur Erstickung bei Sauerstoffmangel ausreichende Zeit unter Sauerstoffzufuhr fortgesetzt in Narkose gehalten wurden, bei Aufhebung der letzteren sich nur in Anwesenheit von Sauerstoff zu erholen vermögen, also durch die bloße Narkose in Anwesenheit von Sauerstoff und in annähernd der gleichen Zeit in einen Lähmungszustand geraten, wie er durch Sauerstoffentziehung herbeigeführt wird. In gleichem Sinne schienen Winterstein (679) einige analoge am isolierten Froschrückenmark angestellten Versuche zu sprechen. Nach Ishikawa (289) würden Amöben sich von jeder Narkose überhaupt nur in Anwesenheit von Sauerstoff erholen können. Heaton folgerte aus seinen Versuchen, „daß die dissimilatorische Phase des Ruhestoffwechsels sich in der Narkose ungefähr ebenso schnell abspielt wie bei der Erstickung". Ja, diese dissimilatorische Stoffwechselphase sollte sogar in Narkose durch Reizung trotz Fehlens jeden äußeren Reizerfolges eine Steigerung erfahren können, denn andauernd elektrisch gereizte Nerven würden auch in Narkose

rascher ersticken als ungereizte (Erklärung s. I. Teil, S. 62). Wir werden jedoch später sehen, daß alle diese Schlüsse, die übrigens, wie Winterstein (673, S. 99) näher dargelegt hat, die Erstickungstheorie der Narkose selbst in ein unlösliches Netz von Widersprüchen verstricken, einer strengen Kritik nicht standhalten und durch einwandfreie Experimente widerlegt werden.

Sehr überzeugend zugunsten einer Wesensverwandtschaft von Narkose und Erstickung sprachen dagegen die zahlreichen in einem früheren Abschnitt (vgl. I. Teil, D, I, 2, b) bereits ausführlich erörterten Untersuchungen von Fröhlich (189—196) und Boruttau (87, 88) über die Veränderungen der Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven bei toxischen Schädigungen einer Nervenstrecke, welche bis in alle Einzelheiten eine völlige Analogie der Wirkung der Narkose und der durch Sauerstoffmangel erzeugten Erstickung ergaben, Analogien, die Fröhlich (194) auch in dem Verhalten des Zentralnervensystems und des Herzmuskels hervorhob. Baglioni (26, S. 78) hat festgestellt, daß die motorischen Mechanismen des Froschrückenmarks eine größere Resistenz aufweisen als die sensiblen, und zwar übereinstimmend sowohl gegen Erstickung wie gegenüber Narkose, da in beiden Fällen zuerst die sensiblen gelähmt werden (vgl. S. 52). Mansfeld hat weitere Analogien in der Wirkung von Narkose und Sauerstoffmangel beobachtet: Schon Engelmann (170) hatte gefunden, daß sowohl Narkotika wie Sauerstoffmangel eine „negative Schwankung des Ruhestromes“ der Froschhaut hervorrufen. Alcock (8) hatte festgestellt, daß Chloroform den Ruhestrom der Froschhaut aufhebt, wenn es auf die Außenfläche, nicht aber, wenn es auf die Innenfläche der Froschhaut appliziert wird. Mansfeld (417) beobachtete die gleiche Wirkung bei Sauerstoffentziehung, und zwar auch hier nur, wenn die Außenfläche von dieser betroffen wurde. Auch auf die Keimung von Kürbissamen übt nach Mansfeld (418) temporäre Sauerstoffentziehung einen analogen Einfluß (erst Hemmung, später Beschleunigung) aus, wie die Einwirkung verschiedener Narkotika. Das gleiche würde nach Weber (659) für das künstliche Frühtreiben der Pflanzen gelten (vgl. jedoch S. 98 die Erklärung von Johannsen, 305). Mansfeld und Müller (422) hatten ferner gefunden, daß die bei Sauerstoffmangel zu beobachtende Steigerung der Stickstoffausscheidung nach Exstirpation der Schilddrüse ausbleibt, der Sauerstoffmangel also auf dem Wege über die Schilddrüse die Eiweißzersetzung beeinflußt. E. Ham-

burger (441) will unter Mansfelds Leitung nun ein ganz analoges Verhalten auch für die unter Einwirkung von Chloroform eintretende Erhöhung des Eiweißzerfalls beobachtet haben.

Schon Winterstein (673, S. 347) wies auf die Übereinstimmung hin, die in dem Auftreten eines der Lähmung vorangehenden Erregungsstadiums bei der Erstickung ebenso wie bei der Narkose der Warmblüter besteht und suchte beide auf die gleichen Wirkungen der Oxydationshemmung zurückzuführen. H. J. Hamburger, der bei seinen älteren Untersuchungen (242) über Phagocytose in der Beschleunigung derselben durch schwache Narkotikumkonzentrationen ein Argument gegen die Erstickungstheorie erblicken wollte, und auf die Möglichkeit hinwies (S. 167), daß die Auflösung lipoider Substanzen in der Oberflächenschicht der Phagocyten vielleicht die Verhältnisse der Sauerstoffaufnahme verändere und durch Beschleunigung der Oxydationsprozesse die beobachtete anfängliche Verstärkung der Phagocytose herbeiführe, konnte in neueren Versuchen feststellen, daß unvollständige Sauerstoffentziehung (243), ebenso wie Spuren des bekanntlich oxydationshemmend wirkenden Cyankaliums (244) eine deutliche Verstärkung der Phagocytose herbeiführen, und suchte nunmehr in völliger Übereinstimmung mit der Verwornschen Theorie auch die anfängliche Beschleunigung der Phagocytose bei Einwirkung von Narkoticis in schwacher Konzentration und das Exzitationsstadium der Narkose überhaupt (245) durch eine Verminderung der Sauerstoffatmung zu erklären.

Bei Versuchen über Gewöhnung von Seetieren an höhere Temperaturen war Montuori (452, 453) zu dem überraschenden Ergebnis gelangt, daß bei ganz allmählich im Verlaufe von Tagen erfolgender Erhöhung der Außentemperatur nicht eine Steigerung, sondern eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches eintritt, unter gleichzeitiger Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen Erstickung. In neuen Versuchen beobachtete nun Montuori (454) an Kaulquappen, daß unter diesen Bedingungen gleichzeitig auch die Widerstandsfähigkeit gegen Narkose ansteigt, so daß zur Erzielung einer vollständigen Narkose (durch Alkohol, Äther, Chloroform und Chloralhydrat) eine größere Konzentration des Narkotikums erforderlich ist, und auch die letale Dosis eine Erhöhung erfährt. Diese Steigerung der Widerstandsfähigkeit war keine allgemeine (denn gegen Strychninvergiftung zeigten die erwärmten Tiere eine geringere Resistenz als die Kontrolltiere),

sondern war spezifisch gegen Narkotika, was nach dem Verfasser für das Bestehen enger Beziehungen zwischen dem Vorgang der Erstickung und der Narkose spricht.

Auch im Bereiche des intermediären Stoffwechsels fehlt es nicht an Analogien zwischen den beiden Erscheinungskomplexen. So faßt Loewi (394, S. 774) die Gesamtheit der Giftwirkungen der Chloroformgruppe dahin zusammen, daß deren „chemische Symptome völlig analog denen der Gifte sind, die wie Blausäure, Phosphor usw. die Oxydationsfähigkeit der Zellen selbst herabsetzen". Wie verschiedene autolytische Prozesse durch Sauerstoffmangel eine Verstärkung zu erfahren scheinen, so wird (nach Chiari, 123) die Leberautolyse durch narkotische Dämpfe beschleunigt. Die von Lesser (364, 365) studierte Verstärkung der Glykogenhydrolyse bei Sauerstoffmangel ließe sich mit der von Bang (30) beobachteten Vermehrung der Zuckerbildung in der überlebenden Froschleber bei Einwirkung von Narkoticis in Parallele setzen. Auch die durch Narkotika erzeugte Hyperglykämie glaubt Oppermann (479) als Folge der verminderten Oxydationskraft der Gewebe deuten zu sollen, eine Auffassung, zu deren Gunsten Pawel (488) verschiedene übereinstimmende Wirkungen von Narkose und Sauerstoffmangel, wie Erhöhung des Eiweißzerfalls, Absinken des respiratorischen Quotienten, anführt.

Aus der Pflanzenphysiologie sei noch die Beobachtung Richters (517, 518) zitiert, daß verschiedene Substanzen, wie Naphthalin, Thymol, Campher, die nach ihm im weiteren Sinne zu den Narkoticis gerechnet werden könnten, ebenso wie Sauerstoffmangel die Anthocyanbildung bei Keimlingen und Blüten hemmen oder völlig unterdrücken können.

Auch Beobachtungen über die Beeinflussung der Lichtwirkung durch Narkotika sind im Sinne der Erstickungstheorie gedeutet worden. Hausmann und Kolmer (256) hatten beobachtet, daß ein Zusatz von Äthylalkohol die sensibilisierende Wirkung von Eosinlösungen auf Paramäcien verlangsamt. Da nun die Giftwirkung photodynamischer Stoffe unbedingt an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden ist (vgl. die Zusammenstellung der einschlägigen Angaben bei Tappeiner, 581), also vermutlich auf dem Ablauf von Oxydationsprozessen beruht, so ließen sich die ere wähnten Beobachtungen leicht durch eine oxydationshemmende Wirkung der Narkotika erklären. Szücs und Kisch (579, sowi- Kisch, 321), welche von diesem Gesichtspunkte aus weitere Ver-

suche über die photodynamische Wirkung fluorescierender Stoffe anstellten, konnten jedoch keine Abschwächung, sondern stets nur eine Verstärkung der Giftwirkung unter dem Einfluß von Narkoticis beobachten. Dagegen fand Kisch (321), daß die Giftwirkung, die das Licht auf in destilliertem Wasser gehaltene Spirostomum ausübt, durch Alkohol und Chloroform innerhalb gewisser Grenzen aufgehoben werden kann, und glaubt die Ursache hierfür in der oxydationshemmenden Wirkung der Narkotika suchen zu sollen, durch welche die im Licht verstärkte Giftwirkung des hohen Sauerstoffdrucks des destillierten Wassers vermindert würde. Bei der obligat anaeroben Opalina ranarum war eine solche Schutzwirkung der Narkose nicht feststellbar.

3. Die oxydationshemmenden Wirkungen der Narkose.

So bemerkenswerte Resultate die bisher erwähnten Untersuchungen auch ergeben haben, so leiden sie doch an dem Übelstande, daß die aus ihnen geschöpften Vorstellungen über die Beeinflussung der Oxydationsvorgänge durch die Narkose nicht durch direkte Untersuchung derselben gewonnen, sondern lediglich indirekt aus der Beobachtung der Erregbarkeitsverhältnisse und aus Analogien in der Wirkung von Narkose und Sauerstoffmangel abgeleitet und daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, ja, wie wir sehen werden, sich in der Tat zum Teil als gänzlich irrig erwiesen haben. Es schien daher eine der wichtigsten Stützen der Erstickungstheorie der Narkose zu sein, daß in neuerer Zeit oxydationshemmende Wirkungen narkotischer Gifte in einer großen Zahl von Fällen auch direkt quantitativ nachgewiesen werden konnten.

Die Pflanzenphysiologie hatte schon mehrfach Gelegenheit gehabt, unter dem Einfluß verschiedener Narkotika, vor allem Äther und Chloroform, eine Herabsetzung des Gaswechsels, meist nach vorangehender Steigerung (vgl. S. 17) zu beobachten (Elfving, 168, Laurén, 357, Zaleski, 697, Kosinski, 337, Irving, 288, u. a., vgl. S. 100). Bei tierischen Geweben konnte zuerst Winterstein (673) an Medusen eine von der Bewegungslähmung unabhängige Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches in Kohlensäurenarkose feststellen; später beobachtete Thunberg (585) an zerriebenen Muskeln eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe bei Einwirkung von Äthylurethan und Chloralhydrat, Rohde und Ogawa (522) am überlebenden Säugetier-

herzen eine von der Pulsverlangsamung unabhängige Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches bei Einwirkung von Chloralhydrat, und vor allem haben Warburg und seine Mitarbeiter in einer Reihe wichtiger Untersuchungen (612, 645—647, 652, 655—658), auf die wir später noch mehrfach zurückkommen werden, an Seeigeleiern, Vogelblutkörperchen, Hefezellen, Bakterien und verschiedenen Gewebszellen höherer Tiere, die oxydationshemmenden Wirkungen einer großen Zahl von Narkoticis und die quantitativen Beziehungen zwischen dieser Hemmung und der Konstitution und Konzentration der Narkotika studiert und einen weitgehenden Parallelismus zwischen der narkotischen und der oxydationshemmenden Kraft der verschiedenen Stoffe beobachtet. Am peripheren Nerven (Scherennerven von Libinia Canaliculata) haben Tashiro und Adams (583), am Gehirn des Hundes Alexander und Cserna (11), am isolierten Froschrückenmark Winterstein (680) Oxydationsverminderungen durch Narkose feststellen können (über Grahes Versuche an Schnecken (225) vgl. Winterstein, 679, S. 151).

Außer durch die Herabsetzung des Gaswechsels bei der Gewebsatmung ist die oxydationshemmende Wirkung der Narkotika auch noch durch andere Stoffwechseluntersuchungen festgestellt worden. So beobachteten Baer und Meyerstein (19), welche die Oxydation von Buttersäure und Oxybuttersäure zu Acetessigsäure in der künstlich durchbluteten Leber unter dem Einfluß verschiedener Agenzien untersuchten, und ebenso Joannovics und Pick (301), die das Jodbindungsvermögen der Äther-Alkoholextrakte der Leber normaler und einer längeren Narkose unterworfener Hunde miteinander verglichen, eine starke Herabsetzung der Oxydationsvorgänge in der Leber unter dem Einfluß narkotischer Mittel. Auch die eigenartigen Atmungsvorgänge der nitrifizierenden Bakterien werden durch indifferente Narkotika gehemmt, jene der Nitritbildner sogar in besonders intensiver Weise (Meyerhof, 441, 442).

Von besonderer Bedeutung für die Frage nach dem Mechanismus der Oxydationshemmung und daher später noch zu erörtern sind die Untersuchungen von Vernon (620—623, 625) sowie von Batelli und Stern (33—36) über die meist allerdings irreversible Hemmung verschiedener Oxydasenwirkungen durch indifferente Narkotika. In die gleiche Kategorie der Oxydasenlähmungen gehört vermutlich auch die von Moldavan und Weinfurter (450)

unter dem Einfluß von Chloroformnarkose beobachtete Verminderung der „Oxydationskraft" der Gewebe, die die Autoren mit der Ehrlichschen Methode der intravitalen Injektion küpenbildender Farbstoffe festgestellt zu haben glauben.

4. Widerlegung der Erstickungstheorie.

Die unzweifelhafte Feststellung, daß die Narkose Oxydationshemmungen zu bewirken vermag, bedeutet nun aber keineswegs einen Beweis für die Richtigkeit der Auffassung, daß die narkotische Lähmung nichts anderes sei als eine Folge solcher Hemmungen. Soll die Behinderung der Sauerstoffatmung die Grundlage für eine allgemeine Theorie der Narkose bilden können, so müssen offenbar zwei Bedingungen erfüllt sein: 1. die Oxydationsprozesse müssen stets allein oder wenigstens zuerst durch die Narkose beeinflußt werden, und 2. alle durch Narkose beeinflußbaren Lebensvorgänge müssen auf Oxydationsprozessen beruhen. Mit diesen beiden Voraussetzungen steht und fällt augenscheinlich die ganze Erstickungstheorie der Narkose.

a) Sonderung von Narkose und Oxydationshemmung.

Betrachten wir zunächst die erstgenannte Bedingung, so ergibt sich alsbald eine Reihe von Tatsachen, die mit ihr in direktestem Widerspruch stehen. Schon im ersten Teile haben wir mehrfach gesehen, daß die einzelnen Zellfunktionen in ganz verschiedenem Ausmaße von der Narkose betroffen werden können, und daß, wie Bernard (51) zuerst feststellte, bei den Pflanzen die Beeinflussung der Respiration eine so geringfügige ist im Vergleich zu jener der Assimilation, daß die Narkose geradezu als Mittel zur Trennung der assimilatorischen und respiratorischen Funktion verwendet wurde (vgl. S. 99). In ganz analoger Weise hat Warburg (645) beobachtet, daß Phenylurethan in einer Konzentration, welche Zell- und Kernteilung befruchteter Seeigeleier unterdrückt, nur eine geringfügige Herabsetzung der Oxydationsprozesse herbeiführt, die somit unmöglich als die Ursache der Entwicklungshemmung betrachtet werden kann. Von dieser Beobachtung ausgehend, haben Loeb und Wasteneys (385) vergleichende Untersuchungen über die Oxydationshemmung durch Cyankali und durch Narkotika an Seeigeleiern angestellt und gefunden, daß KCN die Oxydationsprozesse auf etwa $^1/_3$ herabsetzen muß, um die Furchung zu unterdrücken, während eine Anzahl Narkotika

(Chloralhydrat, Chloroform, Äthylurethan, verschiedene Alkohole) dies bereits in Konzentrationen tun, in denen sie die Oxydationsvorgänge nicht merklich beeinflussen. Sie haben ferner (386) an Fundulusembryonen festgestellt, daß Cyankali erst bei Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches auf $^1/_{14}$ eine Lähmung bewirkt, während durch Chloroform die Reaktion der Embryonen gegen Salzsäure (durch die sehr lebhafte Bewegungen ausgelöst werden) ohne Herabsetzung der Oxydationsprozesse unterdrückt werden kann. An der Medusenart Gonionemus wurde durch Äthylurethan der Gaswechsel zwar stark vermindert (vermutlich vor allem wegen des Fortfalles der Muskelspannung), aber auch hier war eine dreimal so starke Herabsetzung der Oxydationsvorgänge erforderlich, um durch KCN die gleiche Reaktionslosigkeit herbeizuführen wie durch Äthylurethan. In analoger Weise beobachtete neuerdings v. Issekutz (296) bei Kaulquappen in tiefer Narkose mit Äthylurethan oder Äthylalkohol eine geringere Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs als bei Einwirkung nicht lähmender Dosen von Cyankalium. Er sah ferner den Sauerstoffverbrauch der Kaulquappen mit dem Sauerstoffgehalt des Wassers ansteigen und konnte bei (durch Chloroform, Äther oder Amylenhydrat) tief narkotisierten Tieren in sauerstoffreichem Wasser einen höheren Sauerstoffverbrauch feststellen als bei den nicht narkotisierten und lebhaft schwimmenden Tieren in sauerstoffarmem Wasser. In allen diesen Fällen also konnte die Herabsetzung der Oxydationsgeschwindigkeit, soweit eine solche überhaupt vorhanden war, nicht die Ursache der durch Narkose bewirkten Lähmung darstellen. Schon früher hatte Loeb (383) beobachtet, daß verschiedene Giftwirkungen auf das befruchtete Seeigelei durch Hemmung der Oxydationsvorgänge aufgehoben werden können; zu diesen Giften, deren schädigender Einfluß durch Oxydationshemmung vermittels eines Zusatzes von Cyannatrium oder Durchleitung von Wasserstoff gemildert wurde, gehörten nun auch die Narkotika, deren Wirkung mithin in diesen Fällen offenbar nicht auf einer Oxydationshemmung beruhen konnte, da ja umgekehrt gerade diese die Schädigung aufhebt.

Rohde und Ogawa (522) sahen unter dem Einfluß lähmender Gifte, darunter Chloralhydrat, die Tätigkeit des Herzens stets stärker absinken als seinen Sauerstoffverbrauch. Auch die vorhin erwähnten Beobachtungen von Vernon und Batelli und Stern über die oxydasezerstörenden Wirkungen der Narkotika können

in keiner Weise zugunsten der Erstickungstheorie verwertet werden, da — ganz abgesehen von der Irreversibilität der Erscheinung — die wirksamen Konzentrationen durchwegs um das Vielfache, bei den Alkoholen z. B. um das 20fache höher sind als die narkotischen (Vernon, 622). Nach Thunberg (585) würde auch die gleichmäßige Beeinflussung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe bei der Muskelatmung gegen die Verwornsche Theorie einer primären Behinderung der ersteren sprechen. Zugunsten der Auffassung, daß die Narkose nicht durch die Oxydationshemmung bewirkt wird, sondern hier zwei voneinander unabhängige Beeinflussungen vorliegen, führt Warburg (650) ferner die über seine Anregung angestellten Versuche von Usui (612) an, aus denen hervorgeht, daß die Oxydationsprozesse im Zentralnervensystem gegen Narkose nicht empfindlicher sind als die anderer Zellen, wie dies auf Grund der leichteren Narkotisierbarkeit der nervösen Organe zu erwarten wäre. Dieser Einwand gegen die Erstickungstheorie der Narkose erscheint freilich wenig beweiskräftig, da eine gleich große Behinderung der Oxydationsprozesse einen sehr verschiedenen Einfluß auf die Organfunktion ausüben kann. Tatsächlich wissen wir ja, daß das Zentralnervensystem gegen Sauerstoffmangel empfindlicher ist als alle anderen Organe und daher durch eine viel geringere Oxydationshemmung bereits außer Funktion gesetzt werden muß.

Aber auch für das Zentralnervensystem ergaben neuere Untersuchungen eine weitgehende Sonderung von Oxydationshemmung und narkotischer Lähmung. Alexander und Cserna (11) untersuchten den Einfluß der Narkose mit Äther, Morphium und Magnesiumsulfat auf den Gaswechsel des Gehirns curarisierter Hunde und beobachteten in allen Fällen eine sehr starke Herabsetzung desselben; diese betraf beim Äther die Sauerstoffaufnahme viel stärker als die Kohlensäureabgabe, während es sich beim Morphium gerade umgekehrt verhielt, was nach den Autoren für eine völlige Verschiedenheit des Mechanismus der beiden Narkosearten sprechen würde. Wird die Beurteilung dieser Versuchsergebnisse durch die Möglichkeit einer indirekten Beeinflussung des Gaswechsels durch eine verschieden starke Beeinträchtigung der Tätigkeit der einzelnen Hirnteile erschwert, zumal Alexander und Révécs (10, 12) in früheren Untersuchungen gezeigt hatten, daß schon optische Reize eine beträchtliche Steigerung des Gehirngaswechsels herbeiführen können, so ergeben die am isolierten Froschrücken-

mark angestellten Versuche von Winterstein (680) völlig eindeutige Resultate: Während die Narkose mit Äthylurethan stets eine beträchtliche Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches herbeiführt, veranlaßt Äthylalkohol in einer zur völligen Aufhebung der Erregbarkeit ausreichenden Konzentration, sowohl in Lösung wie in Dampfform, keine Verminderung, sondern meist eine leichte Steigerung desselben, der klarste Beweis, daß Erregbarkeit und Oxydationsgeschwindigkeit weitgehend voneinander unabhängig sind, und daß eine Verminderung der letzteren durch die Narkose, wo sie überhaupt stattfindet, eine sekundäre Erscheinung darstellt, die mit dem Mechanismus der narkotischen Lähmung in keinem Zusammenhange steht. Dagegen bleibt die Steigerung der Oxydationsprozesse, die durch Reizung des Rückenmarks sonst hervorgerufen wird (Winterstein, 675), in der Narkose aus, bzw. erfolgt nur insoweit, als die Erregbarkeit erhalten geblieben ist. Die entgegenstehenden Angaben Heatons (257), daß die Erstickungszeit des Froschnerven bei andauernder elektrischer Reizung auch in bis zu völliger Reaktionslosigkeit geführter Narkose eine Verkürzung erfährt, erklärt sich in einfachster Weise durch die Annahme, daß durch die Reizung des Nerven eine Erregung veranlaßt wurde, die aber infolge des narkotischen Dekrements der Erregungsleitung zu schwach war, um eine Reaktion des zugehörigen Muskels auslösen zu können (vgl. die genaueren Darlegungen auf S. 62).

Beobachtungen über eine allmählich eintretende spontane Vertiefung der Narkose, sowie über Unvollständigkeit der Erholung in sauerstofffreiem Medium nach länger dauernder Narkose hatten, wie oben erwähnt (S. 136), zu der Auffassung geführt, daß im Verlaufe der Narkose allmählich ein nur in Anwesenheit von Sauerstoff wieder behebbarer Zustand von Erstickungslähmung eintritt. Die Feststellung, daß in tiefer Alkoholnarkose eine jede Oxydationshemmung gänzlich fehlen kann, mußten eine solche Deutung in hohem Maße unwahrscheinlich machen. Zur Aufklärung dieses Verhaltens untersuchte Winterstein (681) zunächst den Einfluß, den die Narkose auf die Säurebildung im Froschrückenmark ausübt. Wie zuerst Langendorff (354) beobachtet hat, ruft die Erstickung eine Ansammlung von Säure in den Nervenzentren hervor, die bei rechtzeitiger Erholung durch Sauerstoffzufuhr wieder schwindet. Damit war ein Weg zu einer einfachen Entscheidung der Frage gegeben, ob in der Narkose eine

Erstickung eintritt, da in diesem Falle in Narkose trotz ausreichender Sauerstoffversorgung eine Säurebildung stattfinden müßte. Die Versuche lehrten nun, daß dies durchaus nicht der Fall ist. Obwohl die Narkose, wie dies nach den früher (vgl. S. 135) erwähnten Versuchen von Fröhlich und Bondy zu erwarten war, die Säurebildung bei Sauerstoffentziehung in keiner Weise verhindert, war bei ausreichender Sauerstoffzufuhr eine solche auch bei lang dauernder Narkose niemals zu beobachten. Die Unvollständigkeit oder das Fehlen einer Erholung von der Narkose bei Sauerstoffabschluß ist, wie Winterstein näher dargelegt hat, sowohl in seinen eigenen wie in Heatons Versuchen ausreichend durch die Annahme erklärbar, daß die noch von der Narkose herrührende Herabsetzung der Erregbarkeit sich mit der durch die Sauerstoffentziehung bedingten summierte.

Die oft zu beobachtende allmähliche Zunahme der Lähmungstiefe in Narkose kann offenbar durch alle Schädigungen veranlaßt werden, die durch ungleichmäßige Beeinflussung der verschiedenen Stoffwechselvorgänge, wie sie für viele Fälle nachgewiesen ist, hervorgerufen werden können (vgl. die Ausführungen auf S. 29). Daß sie nicht unbedingt notwendig ist, ergibt sich aus einer Reihe von Beobachtungen: Storm van Leeuwen (569) sah die Reflexerregbarkeit in Chloroformnarkose auf dem von der Konzentration des Narkotikums abhängigen Niveau konstant bleiben; Overton (484, S. 83) vermochte Kaulquappen mit Äther und Krogh (342) Frösche mit Äthylurethan tagelang in Narkose zu halten, was bei Eintritt einer Erstickung natürlich nicht hätte möglich sein können. Zur Gewinnung völliger Klarheit stellte auch Winterstein (681) an Fröschen sowohl mit der Durchspülungsmethode wie nach dem von Krogh angegebenen Verfahren Versuche mit langdauernder Narkose an, zu deren Aufhebung das das Narkotikum enthaltende Blut durch sauerstofffreie Kochsalzlösung verdrängt wurde, um den Eintritt der Erholung unter Sauerstoffabschluß zu untersuchen. Es ergab sich, daß selbst nach neuntägiger tiefer Urethannarkose die Verdrängung des Blutes durch die sauerstofffreie Lösung genügte, um innerhalb 1—2 Minuten Erregbarkeit und spontane Bewegungen zurückkehren zu lassen. Versuche über die Oxydationsgeschwindigkeit, über die Säurebildung und über das Verhalten der Erregbarkeit führen somit übereinstimmend zu dem Schluß, daß die

Narkose an sich in keiner Weise zu einer Erstickung führt.

Auch der vorhin (S. 138) erwähnte Versuch Hamburgers das Erregungsstadium der Narkose im Sinne der Erstickungstheorie zu deuten, auf Grund der Beobachtung, daß sowohl Phagcytose wie Atemzentrum durch leichte Sauerstoffentziehung, sowie durch Spuren des oxydationshemmenden Cyankaliums angeregt werden, ist als verfehlt zu betrachten, da, wie wir früher (vgl. S. 17) gesehen haben, auch die Oxydationsprozesse selbst ein solches „Erregungsstadium“ der Narkose aufweisen, indem die Narkotika in schwacher Konzentration keine Herabsetzung, sondern eine Steigerung der Oxydationsgeschwindigkeit zu bewirken pflegen. — Wintersteins Gaswechselversuche am isolierten Froschrückenmark haben ferner ergeben, daß die Sauerstoffatmung nicht bloß unter normalen Bedingungen, sondern auch nach vorangegangener Erstickung, durch die Alkoholnarkose in keiner Weise behindert wird. Desgleichen lehrten die Versuche über Säurebildung, daß die im Verlaufe einer Erstickung angesammelte Säure bei nachträglicher Sauerstoffzufuhr in Narkose ebensogut verschwindet wie ohne Narkose, daß diese also auch die oxydative Entfernung der angesammelten Erstickungsstoffe nicht verhindert. Daraus folgt, daß die (auch in Wintersteins neuen Versuchen wieder bestätigte) Unfähigkeit erstickter Organe sich in Narkose bei Sauerstoffzufuhr zu erholen, also die Beobachtung, welche die Grundlage der ganzen Erstickungstheorie gebildet hat, nicht einfach durch eine Störung der Oxydationsprozesse erklärt werden kann, sondern kompliziertere Deutungen erfordert. So weisen alle diese Versuche darauf hin, daß zwischen den Oxydationsvorgängen und jenen, welche der Erregbarkeit zugrunde liegen, noch andersartige Prozesse zwischengeschaltet sein müssen, die durch die Narkose beeinflußt werden. In welcher Richtung wir diese Vorgänge vielleicht suchen dürfen, kann erst später erörtert werden.

b) Narkose anoxybiotischer Vorgänge.

Noch überzeugender vielleicht als durch die im Vorangehenden besprochenen Beweise für eine Sonderung der Oxydationshemmung von der narkotischen Lähmung wird die Erstickungstheorie der Narkose widerlegt durch die Beobachtungen über Narkose anoxybiotischer Vorgänge, denn es liegt auf der Hand, daß der Nachweis

einer solchen einer jeden Theorie der Narkose den Boden entzieht, die den Ablauf von Oxydationsprozessen zur Voraussetzung hat.

Auf den ersten Blick schiene es, als würde die Erstickungstheorie bereits durch die einfache Tatsache widerlegt, daß die Narkose viel rascher eine Lähmung des Organismus herbeiführt als die Entziehung des Sauerstoffs. Aber dieser naheliegende Einwand ist, wie schon Verworn (631) hervorhebt, natürlich nicht entscheidend, weil die Narkose die Oxydationsprozesse direkt und unmittelbar hemmt, während die Sauerstoffentziehung bloß die Zufuhr weiteren Sauerstoffs verhindert, nicht aber die Verwertung des im Organismus noch vorhandenen. Die Narkose muß mithin eine akute, die Sauerstoffentziehung dagegen nur eine — je nach dem vorhandenen Sauerstoffvorrat — mehr oder minder langsame Erstickung erzeugen. Mithin läuft die Entscheidung auf das grundlegende Problem hinaus, ob die in einem sauerstofffreien Medium zu beobachtende Lebenstätigkeit durch aufgespeicherten Sauerstoff oder durch anoxybiotische Lebensvorgänge ermöglicht wird, und die ganze Erstickungstheorie der Narkose steht und fällt mit der von Verworn gemachten Annahme eines Sauerstoffvorrates in den verschiedenen Geweben. Nun hat aber Winterstein (674) auf mikrorespirometrischem Wege am isolierten Froschrückenmark den direkten Nachweis geführt, daß irgendwelche „Sauerstoff-Depots“, für deren Existenz gerade hier besonders zahlreiche Argumente zu sprechen schienen (vgl. S. 135), nicht vorhanden sind, und daß das längere Überleben nach Aufhören der Sauerstoffzufuhr daher nur auf anoxybiotischen Vorgängen beruhen könne. Das gleiche folgerte Lesser (363) aus der auf kalorimetrischem Wege gewonnenen Feststellung, daß in einem sauerstofffreien Medium die Wärmeproduktion von Fröschen so stark absinkt, daß deren Ursprung nicht in Oxydationsprozessen gesucht werden kann. Dieses Ergebnis bezieht sich allerdings, da es sich um Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels handelt, im wesentlichen jedenfalls auf die Muskulatur. Weder bei dieser, noch bei den Nervenzentren des Kaltblüters also kann der rasche Eintritt der narkotischen Lähmung durch eine „akute“ Erstickung erklärt werden.

Nothmann-Zuckerkandl (477) hat darauf hingewiesen, daß die Protoplasmaströmung von Nitella, die nach Versuchen von Kühne erst nach wochenlangem Sauerstoffmangel zum Stillstand kommt, durch die Narkose ebenso rasch gehemmt wird wie bei

anderen Pflanzen, und Warburg und Wiesel (658) haben gezeigt, daß durch die Narkotika sowohl die Gärung wie die Vermehrung der Hefezellen gehemmt wird, bei denen die Unabhängigkeit der Lebenstätigkeit von der Sauerstoffatmung ja längst erwiesen ist. Zur Ergänzung und Vervollständigung dieses Tatsachenmaterials hat Winterstein (679) einige Versuche an tierischen Organismen ausgeführt, die normalerweise dauernd anoxybiotisch leben, bei denen daher die Annahme eines Sauerstoffvorrates völlig sinnlos wäre, nämlich den Askariden. Wie zu erwarten war, konnte sowohl mit Alkohol wie mit Chloroform eine völlige und reversible Lähmung herbeigeführt werden. Ja, beim Alkohol genügte zur Erzielung der Narkose die gleiche Konzentration von ca. 5 Vol.-$^0/_0$, die bei direkter Einspülung Narkose des Zentralnervensystems beim Frosch oder des Säugetierherzens bewirkt. Der langsamere Eintritt der Narkose sowie der Erholung findet in der Erschwerung der Diffusion durch die dicke Cuticularsubstanz seine selbstverständliche Erklärung. In ungefähr gleichzeitig und unabhängig davon angestellten Versuchen gibt Kisch (321) allerdings an, daß er bei der vermutlich gleichfalls anoxybiotisch lebenden Opalina ranarum keine Narkose herbeiführen konnte; aber abgesehen davon, daß ihm dies auch bei dem obligat oxybiotischen Spirostomum nicht gelang, hat er seine Versuche lediglich mit Alkohol angestellt, der nach seinen Angaben in der Konzentration, in welcher er eine Verlangsamung der Bewegung herbeiführt, bereits irreparable Schädigungen (vielleicht durch Wasserentziehung) veranlaßt. Offenbar konnte also hier die narkotische Konzentration, die nach den Angaben Overtons (vgl. S. 45) für Protozoen zum Teil um das mehrfache höher liegt, gar nicht erreicht werden. Versuche mit anderen, stärkeren Narkoticis hätten zweifellos auch hier das gleiche Resultat gezeitigt wie bei den Spulwürmern und allen übrigen Formen lebendiger Substanz. In der Tat haben neuere Untersuchungen von Veszi (635) ergeben, daß auch obligat anoxybiotische Bakterien, wie Bacillus oedematis maligni und Bacillus gangraenae sacrophysematos bovis (mit Äther) gut narkotisierbar sind.

Mit dem Nachweis narkotischer Lähmungen bei Fehlen jeglicher Oxydationshemmung und dem Nachweis der Narkotisierbarkeit dauernd anoxybiotisch lebender Organismen dürfte die Erstickungstheorie der Narkose wohl endgültig widerlegt sein.

5. Der Mechanismus der Oxydationshemmung.

Mit der Widerlegung der Erstickungstheorie und mit der Erkenntnis, daß die Oxydationshemmung, wo sie überhaupt besteht, nur eine Teilerscheinung und nicht die Ursache der Narkose darstellt, hat die Frage nach dem Mechanismus der Oxydationshemmung begreiflicherweise viel an Interesse verloren. Gleichwohl dürfte es schon aus dem Grunde nicht überflüssig sein, auf die hierüber geäußerten Vorstellungen näher einzugehen, weil sie, wie wir später sehen werden, mit den allgemeinen physikalisch-chemischen Theorien der Narkose zum Teil in engstem Zusammenhange stehen.

a) Chemische Bindung. — Bereits früher (vgl. S. 134) wurde der von Verworn herrührende Erklärungsversuch erwähnt, die Narkose als eine durch Bindung des Narkotikums an das Biogenmolekül bedingte chemische Blockade sauerstoffübertragender Atomgruppen zu deuten. Diese Vorstellung, auf die Verworn (630) zwar auch später noch zurückgriff, die aber, sofern man gewöhnliche chemische Verbindungen im Auge hat, in Anbetracht der außerordentlichen Verschiedenheit des chemischen Aufbaues und der völligen chemischen Indifferenz eines großen Teiles der Narkotika als Grundlage einer allgemeinen Theorie der Narkose kaum geeignet erscheint, hat nun in neuester Zeit durch Mathews (426) eine Wiederbelebung auf Grund ganz moderner physikalisch-chemischer Vorstellungen erfahren: Der Kern dieser Hypothese liegt in der Annahme, daß das Wesen der Narkose in einer Molekularverbindung der Narkotika mit dem Protoplasma bestehe. Die Molekularverbindungen (zu denen der Verfasser auch alle Vereinigungen von gelöster Substanz mit dem Lösungsmittel rechnet) würden bedingt sein durch besondere Valenzen, deren Zahl man ermittelt, indem man von der auf besonderem Wege (aus der Größe der Kohäsionskraft) berechneten Zahl der Gesamtvalenzen die den üblichen chemischen Verbindungen zugrunde liegenden Atom- oder Hauptvalenzen abzieht; der Verfasser hat sie aus diesem Grunde als Restvalenzen („residual valences") bezeichnet. Alle Narkotika würden über solche Restvalenzen verfügen, in der Mehrzahl der Fälle, so bei den Äthern, Alkoholen, Estern, am Sauerstoffatom. Aus der Allgemeinheit der Oxydationsprozesse, denen meist eine molekulare Bindung des Sauerstoffs vorausgehen soll, würde sich ergeben, daß das Protoplasma zu einer

Verbindung mit Sauerstoff besonders geeignete Rezeptoren besitze, die — wegen der mangelnden Neigung, sich mit anderen C-Atomen zu vereinigen — wahrscheinlich nicht im Kohlenstoffatom, sondern in dem mit gleichsinnig angeordneten Restvalenzen versehenen Sauerstoffatom selbst zu suchen seien. Die reizbare Substanz des Protoplasmas würde daher — ganz entsprechend der Biogenhypothese — von einem Oxyd oder Peroxyd dargestellt, wahrscheinlich der Molekularverbindung eines Protoplasmastoffes mit dem Sauerstoff (nach Art des Oxyhämoglobins). Der Reiz veranlaßt eine Umlagerung der instabilen Molekularverbindung, infolge deren die Oxydation eintritt, durch welche direkt oder indirekt Kohlensäure frei gemacht wird. Die Narkotika nun würden sich mittels ihrer Restvalenzen mit dem Sauerstoffrezeptor des Protoplasmas verbinden. So würde an Stelle der reizbaren Sauerstoff-Protoplasmaverbindung eine Narkotikum-Protoplasmaverbindung entstehen und die Zelle ihre Reizbarkeit einbüßen; bei der durch Herabsetzung des Partiardrucks bedingten Dissoziation der Verbindung würde die Reizbarkeit wiederkehren. — Ohne hier auf die physikalisch-chemischen Grundlagen der Theorie näher einzugehen (die übrigens den neueren physiologischen Anschauungen über einen stufenweisen Abbau der Brennstoffe ebensowenig Rechnung trägt wie die Biogenhypothese), wollen wir nur darauf hinweisen, daß, wie schon erwähnt, mit der Erkenntnis der völligen Unabhängigkeit der narkotischen Lähmungserscheinungen von dem Ablauf von Oxydationsprozessen eben einer jeden Theorie die Grundlage entzogen wird, die, auf welche Art es auch sei, die Erscheinungen der Narkose mit dem speziellen Mechanismus der Oxydation untrennbar verquickt.

b) Sauerstoffentziehung. — Eine gewisse Verwandtschaft mit diesen Hypothesen besitzen jene Vorstellungen, welche die narkotischen Lähmungen durch die Annahme zu erklären suchen, daß die Narkotika durch ihre Oxydation der lebendigen Substanz den Sauerstoff entziehen und so eine Erstickung herbeiführen. Diese Vorstellung ist zuerst von Baglioni (23) für eine Reihe von Substanzen geäußert worden, die allerdings nicht den Narkoticis im engeren Sinne zugerechnet werden können. Zu ihnen würde eine Gruppe dem Phenol verwandter Substanzen (Benzol, Toluol, Xylol) gehören, welche die Eigentümlichkeit besitzen, beim Frosch zuerst lähmend zu wirken und dann nach allmählichem

Verschwinden der Lähmung klonische Zuckungen auszulösen, eine Wirkung, die Baglioni eben durch die Annahme erklären will, daß sie im Organismus oxydiert werden, hierbei durch Bindung des hierzu erforderlichen Sauerstoffs vorübergehend eine Erstickungslähmung bewirken, während das resultierende Oxydationsprodukt (z. B. Phenol) dann die charakteristische klonisch-erregende Wirkung auslöst. Ähnlich würde es sich mit einer weiteren Gruppe von Substanzen (Benzylalkohol, Benzaldehyd, Benzoesäure) verhalten, die um so schwächer lähmend wirken, je mehr Sauerstoff sie bereits enthalten und von denen die beiden ersten, da sie im Organismus zu Benzoesäure oxydiert werden, vielleicht auch ihre narkotische Wirkung dadurch ausüben, daß sie den Biogenmolekülen der Nervenzentren Sauerstoff entziehen. Wegen der spezifischen Affinität dieser Stoffe zum Zentralnervensystem würde ihre Wirkung sich im wesentlichen auf dieses beschränken, und der Verfasser will nicht behaupten, daß alle Narkotika auf diese Weise ihre lähmende Wirkung entfalten.

Während Baglioni seine Hypothese, der übrigens durch den Nachweis eines temporär anoxybiotischen Lebens der Nervenzentren natürlich gleichfalls der Boden entzogen wird, zunächst nur für bestimmte Substanzgruppen aufstellte, glaubte merkwürdigerweise Bürker (114, 115), der später im Prinzip ähnliche Vorstellungen geäußert hat, auf diesen Vorbehalt verzichten zu dürfen. Von der Beobachtung ausgehend, daß bei der Elektrolyse Narkotika enthaltender Lösungen eine Sauerstoffzehrung auftritt, deren Intensität einen gewissen Parallelismus zu der Wirkunssgtärke des Narkotikums aufweisen würde, und daß Oxydationsprodukte in der Anodenflüssigkeit, bzw. dem Anodengas nachweisbar sind, stellte er die Theorie auf, daß die in den Lipoiden der Zelle sich ansammelnden Narkotika den Sauerstoff zu ihrer eigenen Oxydation mit Beschlag belegen und so eine Erstickung der Zelle herbeiführen. Schon Höber (276, S. 461) hat eine treffende Kritik dieser Hypothese gegeben. Ganz abgesehen davon, daß nicht recht einzusehen ist, wie die bei der Elektrolyse beobachteten Erscheinungen ohne weiteres mit vitalen Vorgängen in Parallele gesetzt werden können, müßte man nach dieser Theorie erwarten, daß die am leichtesten oxydablen Narkotika die kräftigste Wirkung entfalten. Es ist bekannt, daß dies nicht der Fall ist; daß z. B. der gewöhnliche Alkohol, der im Körper fast völlig oxydiert wird, ein schwaches Narkotikum darstellt, während Äther, Chloroform,

Chloralhydrat zu weitaus größtem Teil unzersetzt wieder ausgeschieden werden, andere, wie die Kohlensäure, überhaupt nicht weiter oxydabel sind. Überdies wäre gerade das charakteristische Zeichen der Oxydationshemmung, die Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches, durch diese Theorie gar nicht erklärbar. Denn wenn die Erstickung bloß dadurch zustande käme, daß der zugeführte Sauerstoff anderweitig verwendet wird, dann wäre zum mindesten keine Herabsetzung, sondern eher sogar eine Steigerung des Sauerstoffkonsums zu erwarten.

c) Permeabilitätsänderungen. — Größere Beachtung hat eine von Mansfeld (416—418) aufgestellte Hypothese gefunden. Sie geht aus von der später noch eingehend zu erörternden Lipoidtheorie der Narkose (welche die Lipoidlöslichkeit der Narkotika für das maßgebende Moment ihrer Wirkung ansieht) und schlägt eine Brücke von dieser zur Erstickungstheorie durch die Annahme, daß den Lipoiden wegen ihres hohen Sauerstoffabsorptionsvermögens eine große Bedeutung für die Sauerstoffversorgung der Zellen zukäme. Mansfeld (416) argumentiert nun weiter: „Die Physik lehrt uns, daß jede Lösung weniger Gase absorbiert als das Lösungsmittel selbst.“ . . . „Die Narkose wäre demnach eine partielle Sauerstoffarmut der Nervenzellen, verursacht dadurch, daß dieselben den ihnen zu Gebote stehenden Sauerstoff nur in unzureichender Menge aufnehmen können.“ Demgegenüber muß darauf hingewiesen werden, daß die Physik eine Verminderung der Gasabsorption in Lösungen durchaus nicht als ein allgemeines Gesetz lehrt, sondern lediglich als eine besondere Eigentümlichkeit der Elektrolyte. Die Anwendung des Henry-Daltonschen Gesetzes auf verdünnte Lösungen ließe vielmehr, wie bereits Höber (a. a. O.) in seiner Kritik hervorgehoben hat, gerade umgekehrt erwarten, daß zwei in Lösung befindliche Stoffe einander nicht beeinflussen. In der Tat ergaben die physikalischen Spezialuntersuchungen (Literatur bei Winterstein, 679) im allgemeinen keine oder nur eine geringfügige Verminderung der Gaslöslichkeit, besonders bei Lösungen von Kolloiden. Was speziell die Narkotika anlangt, so fand Knopp (326), daß Chloralhydrat selbst in starken Konzentrationen die Löslichkeit der Gase im Wasser nicht herabsetzt, und ebenso sahen Moore und Roaf (455) das Gasabsorptionsvermögen von Blutserum und Hämoglobinlösungen durch Zusatz von Chloroform keine

Verminderung erfahren. Zur Stütze seiner Hypothese ließ Mansfeld von E. Hamburger (240) direkte Untersuchungen über den Einfluß von Narkoticis auf das Gasabsorptionsvermögen von Öl anstellen, deren Resultate seine Vorstellungen in überraschender Weise zu bestätigen schienen. Allein die Nachprüfung dieser in sich widerspruchsvollen und schon ihren absoluten Werten nach absurden Ergebnisse durch Winterstein (679) lieferten ein durchaus negatives Resultat und damit den Nachweis, daß sie lediglich durch Mängel der Methodik vorgetäuscht waren.

Mit der Widerlegung der Mansfeldschen Theorie fällt auch die von Breslauer und Woker (92) geäußerte Hypothese, daß bei der Narkose infolge der geringen Löslichkeit des Narkotikums im Protoplasmakörper an der Berührungsfläche zwischen diesem und der lipoiden Plasmahaut eine Entmischung stattfinde, die zur Bildung eines feinen, den Durchtritt des Sauerstoffs verhindernden Narkotikumhäutchens führe (vgl. auch Woker, 690, und Woker und Weyland, 692). Den direkten experimentellen Beweis für die Unhaltbarkeit der auf eine Verminderung des Sauerstoffabsorptions- oder Diffusionsvermögens gegründeten Hypothesen lieferte eine Beobachtung von Meyerhof (436), der unter Verwendung von Rongalitweiß als Indikator an Seeigeleiern zeigen konnte, daß bei einer Narkose durch Phenylurethan, bei der die Sauerstoffatmung etwa auf die Hälfte herabgesetzt war, das Eindiffundieren des Sauerstoffs in die Zellen mit der gleichen Schnelligkeit erfolgte wie in normalem Seewasser.

Auf etwas anderem Wege hat Lillie (369) Änderungen der Zellpermeabilität zur Erklärung der Oxydationshemmung heranzuziehen gesucht. Später noch zu besprechende Versuche hatten ihn, ebenso wie eine Reihe anderer Autoren zu der Erkenntnis geführt, daß die Narkose eine Verminderung der Zellpermeabilität herbeiführt; diese würde nun nach ihm die Kohlensäurediffusion und dadurch den im Zellinneren herrschenden Kohlensäuredruck beeinflussen, der seinerseits wieder die Intensität der Oxydationsprozesse reguliere. Eine Steigerung der Zellpermeabilität, wie sie gemäß der Membrantheorie einer jeden Reizung zugrunde liegt, würde ein erhöhtes Herausdiffundieren der Kohlensäure und so nach dem Massenwirkungsgesetz durch Beseitigung des Reaktionsproduktes zu einer Steigerung der die Kohlensäurebildung bewirkenden Oxydationsvorgänge führen, während die durch die Narkotika bewirkte Verminderung der Permeabilität den entgegen-

gesetzten Erfolg nach sich ziehe. Einer solchen Annahme steht aber schon die große Diffusionsgeschwindigkeit der Kohlensäure entgegen, ebenso wie die schon von Warburg (645) hervorgehobene weitgehende Unabhängigkeit der Oxydationsprozesse von der Kohlensäuretension. — In einer späteren Arbeit versuchte Lillie (370) die Oxydationshemmung in der Narkose einfach als sekundäre Folge des Ausbleibens der den Sauerstoffverbrauch bedingenden Erregungsvorgänge zu deuten; aber auch dieser Erklärungsversuch muß in Anbetracht der Tatsache zurückgewiesen werden, daß diese Oxydationshemmung auch an isolierten Gewebsstücken und Organpartikeln, ja, wie wir gleich sehen werden, sogar an Gewebsextrakten nachweisbar ist, bei denen Erregungsvorgänge irgendwelcher Art überhaupt keine Rolle mehr spielen können.

Vernon (622) hat auf Grund der lähmenden Wirkung der Narkotika auf die Indophenoloxydase, die seiner Auffassung nach mit der Lipoidlöslichkeit in Zusammenhang stehen würde, die nicht näher begründete Hypothese geäußert, daß diese hemmende Wirkung vielleicht von der Auflösung von Lipoidmembranen abhänge, welche die Gewebsoxygenase und Peroxydase zusammenhalten und ihre gemeinsame enzymatische Tätigkeit ermöglichen. — Vom Standpunkte der Lipoidtheorie aus ließe sich schließlich für das Verständnis des Mechanismus der Oxydationshemmung noch die Auffassung von Fränkel und Dimitz (179) anführen, nach welcher die sauerstoffgierigen Phosphatide in den Zellen als Sauerstoffüberträger fungieren sollen. Auch Palladin und Stanewitsch (486) sprechen den Lipoiden eine Bedeutung für den Atmungsprozeß (bei Pflanzen) zu, auf Grund der Beobachtung, daß die Kohlensäureausscheidung von Weizenkeimen, die durch verschiedene Extraktionsmittel abgetötet wurden, im allgemeinen um so stärker absinkt, je mehr Lipoide durch die betreffenden Mittel extrahiert werden.

d) Antikatalyse. — Von der Vorstellung ausgehend, daß die in den Zellen sich abspielenden Oxydationsvorgänge an katalysatorische Enzyme gebunden seien, hat Winterstein (673) den Gedanken geäußert, daß die Narkotika als Antikatalysatoren oder Paralysatoren im Sinne von Bredig (91) fungieren, welche die Wirksamkeit der genannten Enzyme beeinträchtigen bzw. aufheben. Dieser Vorstellung hat sich in neuerer Zeit anscheinend auch Verworn (631) angeschlossen und vor allem Traube (9, 12, 13),

der den noch allgemeineren Ausdruck Bradyatoren wählte, der es offen läßt, ob die reaktionsverzögernde Wirkung der Narkotika eine direkte negative Katalyse oder, wie oben angenommen, die Behinderung einer positiven Katalyse darstellt. Nun muß aber zugegeben werden, daß mit dieser Erkenntnis für das Verständnis zunächst nicht viel gewonnen ist, da es sich im Grunde bloß um Ausdrücke für die Tatsache der verminderten Oxydationsgeschwindigkeit handelt, und die Antikatalyse ein großes Gebiet von Erscheinungen umfaßt, die auf mannigfache Weise zustande kommen können. Gerade hier aber, in der Frage nach dem Mechanismus dieser Antikatalyse haben die neueren Untersuchungen wichtige Fortschritte gezeitigt, die zugleich einen klaren Einblick in die Beziehungen der Oxydationshemmung zu den allgemeinen Erscheinungen der Narkose gewähren.

Warburg und Wiesel (658) haben die bemerkenswerte Tatsache aufgedeckt, daß die oxydationshemmende Wirkung der Narkotika in auffälliger Weise ihrer Fähigkeit parallel geht, in Hefepreßsaft Niederschläge hervorzurufen. Hierbei waren nicht bloß die Unterschiede in der fällenden Kraft der verschiedenen Narkotika von der gleichen Größenordnung wie die Unterschiede in der Wirkung auf lebende Zellen, sondern auch die absoluten Werte der niederschlagbildenden Konzentrationen lagen nur wenig über den zur Hemmung der Oxydation in den lebenden Zellen erforderlichen und fielen sogar teilweise mit ihnen zusammen. Diese Beobachtungen führten Warburg (651) zu der Vorstellung, daß die Wirkung der Narkose auf die Atmung in der Ausflockung oder doch Verminderung des Dispersitätsgrades eines Atmungsenzyms beruhe, das normalerweise in großer Oberflächenentwicklung an den Zellmembranen adsorbiert sei. — Batelli und Stern (33, 36) beobachteten, daß verschiedene Gewebe Bernsteinsäure zu oxydieren vermögen; diese Fähigkeit würde herrühren von besonderen Substanzen, die sie als Oxydone bezeichnen, und die sich von den Oxydasen dadurch unterscheiden, daß sie erst nach Zerstörung der Zellstruktur in wässerige Extrakte übergehen und ferner durch Trypsineinwirkung und Erwärmung leicht zerstört werden. Die Narkotika bewirken oberhalb einer gewissen Konzentration eine Verminderung bzw. völlige Aufhebung dieser Oxydonwirkung; außerdem besitzen sie die Fähigkeit, die in wässerigen Gewebsextrakten enthaltenen Nucleoproteide zu fällen. Auch diese beiden Wirkungen nun, die oxydonzerstörende und die nucleoproteid-

fällende zeigen einen weitgehenden Parallelismus. Die fällend wirkenden Konzentrationen sind jedoch um das vielfache höher als die narkotischen und die Fällungen wohl sicher irreversibel. Diese beiden Momente machen es, wie später noch genauer erörtert werden soll, in hohem Maße unwahrscheinlich, daß Ausflockung oder Dispersitätsverminderung als solche zur Erklärung reversibel narkotischer Hemmungen herangezogen werden können, und lassen vermuten, daß das ausschlaggebende Moment in der Adsorption des Narkotikums liegt, die, wie wir sehen werden, der Ausflockung wahrscheinlich vorangeht und durch Umhüllung der Fermentteilchen diese ihrer Wirkung beraubt.

Warburg (653) konnte nachweisen, daß sich aus wäßrigen Extrakten von Säugetierlebern nach Filtration durch Berkfeld-Kerzen völlig strukturfreie Flüssigkeiten gewinnen lassen, welche noch eine Sauerstoffatmung besitzen, die ungefähr 4% der Atmung der intakten Leberzellen beträgt, und zu der letzteren in etwa dem gleichen Größenverhältnis steht, wie die Preßsaftgärung zu der Gärung der lebenden Hefezellen. Auch diese Extraktatmung nun wurde durch die Narkotika, und zwar wieder in der üblichen Reihenfolge ihrer narkotischen Wirkungsstärken gehemmt, nur daß viel größere Konzentrationen hierzu erforderlich waren. Die Struktur macht also — vermutlich vor allem durch die besondere Art der Oberflächenentwicklung — die Oxydationsfermente empfindlicher gegen die Narkotika (Warburg, 655).

Wie Meyerhof neuerdings gezeigt hat, wird auch die Atmung abgetöteter Zellen [Acetonpulver von Staphylococcen (443), Acetonhefe (444)] und von Hefemacerationssaft (444) durch Narkotika gehemmt, sowie die durch Zusatz von hexosephosphorsaurem Natrium erregte Atmung des (sonst nicht atmenden) Ultrafiltrationsrückstandes dieses Hefemacerationssaftes (445).

Daß es sich bei dieser Wirkung der Narkotika um eine Antikatalyse handelt, wird weiter in hohem Maße wahrscheinlich durch die Entdeckung Warburgs (656), daß die Oxydationsgeschwindigkeit in einer aus Seeigeleiern hergestellten atmenden Flüssigkeit durch Zusatz kleiner Mengen eines Eisensalzes sehr bedeutend, unter Umständen um 100%, gesteigert werden kann, und daß der bei Eisenzusatz auftretende Mehrverbrauch an Sauerstoff durch Äthylurethan um fast genau den gleichen Bruchteil gehemmt wird wie die übrige Atmung. Das eindringlichste Argument zugunsten der Richtigkeit seiner Ansicht, daß „die Verbrennungen in

sauerstoffatmenden Zellen Oxydationskatalysen an Oberflächen sind und durch indifferente Narkotika gehemmt werden, weil sich diese Stoffe an den Oberflächen anreichern und hier das Adsorptionsmilieu verändern", hat schließlich Warburg (654) an einem „völlig leblosen" Modell durch den Nachweis geliefert, daß „Oxalsäure bei 38° an der Oberfläche von Blutkohle zu Kohlensäure und Wasser verbrennt, und daß die Geschwindigkeit dieser Reaktion in ähnlicher Weise durch indifferente Narkotika verlangsamt wird, wie die Oxydationsgeschwindigkeit in Zellen".

Die folgende tabellarische Zusammenstellung von Beispielen aus den von Warburg gefundenen Werten zeigt die überraschende Übereinstimmung in der hemmenden Wirkung, welche Narkotika auf die Zellatmung und auf die Modellatmung ausüben:

Hemmung der Oxydationsgeschwindigkeit durch Urethane.

Substanz	Konzentration in Gew.-%	Hemmung in Prozent	
		Oxalsäure-Kohle	Rote Vogelblutzellen
Methylurethan . .	10	60	60
Äthylurethan . . .	5	65	88
Phenylurethan . .	0,05	90	55

Nach Warburgs vortrefflichen Untersuchungen dürfen wir den Mechanismus der Oxydationshemmung in der Narkose wohl bis zu einem gewissen Grade als geklärt betrachten. Sie führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu der Auffassung, daß die Narkotika als Antikatalysatoren wirken, welche durch Veränderung des Adsorptionsmediums die Oberflächenentwicklung und damit die Wirksamkeit von Atmungsenzymen einschränken.

Mit dieser Erkenntnis aber verknüpft sich eine zweite, nicht minder wichtige. Wenn die Narkotika die Adsorptionsflächen verändern, dann müssen diese Vorgänge offenbar nicht bloß die Atmungsenzyme, sondern eine Unzahl anderer Zellprozesse in mehr oder minder gleichem Ausmaße betreffen. In der Tat fällen die Narkotika, wie wir noch sehen werden, Kolloide verschiedenster Art; in der Tat hemmen sie, wie dargelegt wurde, in den Zellen die verschiedenartigsten, auch von der Atmung gänzlich unabhängigen Prozesse, in den Hefezellen z. B. die Gärung. Und wie die „Strukturwirkungsstärke" (Warburg) der Narkotika auf die

Atmung der lebenden Zellen eine viel größere ist als die Wirkung auf die Extraktatmung, so ist nach den Untersuchungen von (Warburg und) Dorner (154) in ganz der gleichen Weise auch die Gärungshemmung in der lebenden Hefezelle stets eine größere als im Hefepreßsaft. Und so gelangen wir durch das Studium des Mechanismus der Oxydationshemmung zu dem gleichen Ergebnis wie durch das Studium der narkotischen Wirkungen überhaupt: Die Oxydationshemmung ist keine spezifische Wirkung und noch weniger eine Ursache der Narkose. Sie ist eine Teilerscheinung der allgemeinen physikalisch-chemischen Veränderungen, welche die Narkotika in den lebenden Systemen hervorrufen.

Die Natur dieser Veränderungen und die Eigentümlichkeiten der Narkotika, welche ihre Wirkungsweise bedingen, werden wir im folgenden näher zu ergründen versuchen.

C. Die physikalisch-chemischen Theorien der Narkose.

Die Allgemeinheit der narkotischen Wirkungen, die sich, wie wir gesehen haben, auf alle Formen der lebendigen Substanz und auf alle Lebensvorgänge erstrecken, drängt gebieterisch zu der Auffassung, den Mechanismus dieser Wirkungen in physikalisch-chemischen Veränderungen allgemeinster Art zu suchen, und nicht, wie dies bei den vorangehend erörterten Vorstellungen der Fall war, in spezifischen Beeinflussungen bestimmter Organe oder bestimmter Prozesse. Den natürlichen Ausgangspunkt für das Bestreben, solche allgemeine physikalisch-chemische Veränderungen aufzudecken, bildet das Studium der Gesetze, welche die Verteilung der Narkotika im Organismus beherrschen, und die Untersuchung der Beziehungen, die zwischen ihrer Konzentration und ihrer Giftwirkung bestehen.

I. Die Verteilung der Narkotika im Organismus und die Beziehungen zwischen ihrer Konzentration im umgebenden Medium, im Blute und in den Geweben.

1. Die dynamische Verteilung.

Während manche Gifte infolge ihrer besonderen Affinität zu bestimmten Geweben von diesen in weitgehender Unabhängigkeit von der Giftkonzentration der Umgebung gespeichert werden, ist

die Grundtatsache, welche die Verteilung der Narkotika im Organismus beherrscht, der Parallelismus, der zwischen ihrer Anhäufung in den Geweben und ihrer Konzentration in der Umgebung besteht. Es liegen also hier Verhältnisse vor, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Erscheinungen des Gasaustausches im Körper zeigen, und wohl mit Recht hat Overton (484, S. 19) darauf hingewiesen, daß diese Analogie es gewesen sein dürfte, die gerade Paul Bert, den Erforscher der Gesetze des Gasaustausches dazu geführt hat, in der relativen Konzentration der Narkotika in der Atmungsluft den die Intensität der Narkose bestimmenden Faktor zu suchen.

Bert (57, 58, 61, 62) zeigte, daß man bei schwachem Gehalt der Einatmungsluft an Chloroform ungeheuere Mengen desselben die Lunge passieren lassen kann, ohne eine andere Erscheinung zu bewirken als ein Absinken der Temperatur, und daß nur bei einem bestimmten Minimalgehalt der Luft an Narkotikum eine Narkose erzielt werden kann (bezüglich der absoluten Werte vgl. I. Teil, C, 1). Die Konzentration des Narkotikums in der Einatmungsluft würde daher das für die Tiefe der Narkose allein maßgebende Moment darstellen, und Bert (57) sprach die Hoffnung aus, daß mit einem Verfahren, welches eine absolute Konstanz dieser Konzentration sichere, die Narkose durchgeführt werden könne, ohne daß man sich um den Kranken überhaupt weiter zu kümmern und seinen Zustand zu berücksichtigen brauche. Die Erfahrung hat gelehrt, daß diese Hoffnung eine trügerische war, ja, daß alle die zahlreichen und komplizierten zur Erhaltung einer bestimmten Narkotikumkonzentration konstruierten Apparate für den Menschen nur in sehr beschränktem Umfange brauchbar sind, weil die Narkose zunächst einmal mit toxischen Dosen eingeleitet werden muß, wenn sich ihr Eintritt nicht endlos in die Länge ziehen soll (vgl. Ritschel und Stange, 520, Kochmann, 331). Der Konzentrationsausgleich zwischen Atmungsluft und Geweben, der ja natürlich die Voraussetzung für eine Beherrschung der Narkosetiefe durch den Narkotikumgehalt der Atmungsluft bildet, erfolgt also offenbar mit großer Langsamkeit.

Die Geppertschen Schüler Schwinning (555), Hölscher (284), Günter (238) und Dunker (162) kamen bei ihren Versuchen allerdings zu dem Ergebnis, daß bei einer durch längere Zeit fortgesetzten Inhalationsnarkose mit Äther bzw. Chloroform eine völlige Absättigung des Tierkörpers eintritt, was sie daraus er-

schlossen, daß der Narkotikumgehalt der Exspirationsluft schließlich den der Inspirationsluft annähernd erreichte (vgl. auch Harcourt, 249). Allein aus den mitgeteilten Daten ergibt sich, daß zwar nach $^3/_4$—1stündiger Narkose der Äther- bzw. Chloroformgehalt der Ausatmungsluft etwa 80—90% desjenigen der Einatmungsluft betrug, daß aber ein weiteres Ansteigen desselben nur äußerst langsam erfolgte, so daß auch nach $2^3/_4$ Stunden nur in den wenigsten Versuchen kein Unterschied mehr feststellbar war. Berücksichtigt man noch, daß durch den schädlichen Raum der Lunge die tatsächliche Differenz zwischen Einatmungsluft und Alveolarluft eine Verringerung erfahren muß, und daß die Zwischenschaltung des Blutes den Unterschied gegenüber dem Gehalt der Gewebe noch weiter vergrößert (s. u.), so besteht die Möglichkeit, daß auch diese Versuche von einem völligen Ausgleich aller Konzentrationen noch weit entfernt waren.

Vor allem haben die eingehenden Untersuchungen von Tissot (588) ergeben, mit wie überraschender Langsamkeit dieser Ausgleich vor sich geht. Er fand, daß, wenn man beim Hund manuell sehr frequente Atembewegungen ausführt, völlige Narkose bereits bei viel geringerer (halb so großer!) Chloroformkonzentration in der Einatmungsluft zu erzielen ist als unter gewöhnlichen Bedingungen. Nach Bert würde für den Hund die narkotische Konzentration 8 g Chloroform auf 100 Liter Luft betragen (vgl. S. 32). Bei Durchleitung eines solchen Gemisches durch das Blut würde dieses bei völliger Sättigung nach Tissot 0,09 Gew.-% Chloroform enthalten, während der bei der Inhalationsnarkose unter normalen Bedingungen tatsächlich zu beobachtende Chloroformgehalt des Blutes nur 0,035—0,04% beträgt, und bereits ein Gehalt von 0,055—0,07% tödlich ist! Es ist also völlig unmöglich, aus dem Narkotikumgehalt der Atmungsluft mit nur einiger Sicherheit denjenigen des Blutplasmas zu berechnen, wie dies Overton zu tun versucht hat (vgl. S. 31).

Würde bei der gewöhnlichen Inhalationsnarkose eine völlig gleichmäßige Durchtränkung aller Gewebe mit dem Narkotikum entsprechend dem Dampfdruck desselben erfolgen, so müßte der Narkotikumgehalt des aus der Lunge kommenden arteriellen Blutes genau so groß sein wie derjenige des in die Lunge zurückströmenden venösen Blutes. Die am Hunde mit Chloroformnarkose ausgeführten Versuche Tissots lehren, daß das keineswegs der Fall ist, daß vielmehr das arterielle Blut auch nach mehr-

stündiger Dauer der Narkose immer noch einen Teil seines Chloroformgehaltes an die Gewebe abgibt und daher chloroformärmer zur Lunge zurückkehrt, während umgekehrt nach Aufhören der Narkose das venöse Blut noch lange einen größeren Chloroformgehalt aufweist als das arterielle. So betrug beispielsweise 20 Minuten vor Beendigung einer Narkose (von nicht angegebener Dauer) der Chloroformgehalt des arteriellen Blutes 53,2, derjenige des venösen Blutes 48,1 mg auf 100 ccm, 4 Minuten nach Aufhören der Narkose 28,4 bzw. 32,5 und nach 45 Minuten 5,8 bzw. 7,7 mg. Da die Diffusion des Chloroforms um so langsamer erfolgt, je langsamer die Blutzirkulation ist, so beobachtet man die größte Differenz bei tiefer Narkose mit starker Herabsetzung des Blutdrucks und daher auch der Strömungsgeschwindigkeit, wie die folgenden Versuche von Tissot zeigen, in denen der Chloroformgehalt des Blutes im mg auf 100 ccm Blut angegeben ist:

	Leichte Narkose mit hohem Blutdruck (12—13,5 cm Hg)		Tiefe Narkose mit sehr niedrigem Blutdruck (5—6 cm Hg)	
Arterielles Blut . . .	38,7 mg	43,0 mg	67,2 mg	105,2 mg
Venöses Blut . . .	35,3 „	38,8 „	43,2 „	57,3 „
Differenz	3,4 mg	4,2 mg	24,0 mg	47,9 mg

Selbst nach achtstündiger Narkose war in einem Versuche der Ausgleich der Chloroformspannungen noch nicht beendet, wie aus dem immer weiter gehenden Ansteigen des Chloroformgehaltes des Blutes hervorgeht. Dieser betrug bei Inhalation von 4 mg Chloroform auf 100 Liter Luft nach 1 Stunde 42 Min.: 27,0, nach 1 St. 50 Min.: 30,5, nach 5 St. 15 Min.: 36,7, nach 6 St. 56 Min.: 42,4 und nach 8 St 21 Min : 46,2 mg auf 100 ccm; erst jetzt war der Ausgleich der Konzentrationen fast völlig beendet, da 100 ccm Blut bei Durchleiten des gleichen Chloroformgemisches in vitro 48 mg aufnahmen.

Noch langsamer als beim Chloroform erfolgt, wie die Versuche von Loewy und von der Heide (396) dargetan haben, die Aufnahme von Methyl- und Äthylalkohol durch Einatmung ihrer Dämpfe.

Wie die Aufnahme erfolgt auch die vollständige Entfernung des Narkotikums nach Aufhören der Narkose nur sehr langsam. Zwar wird die Hauptmenge sehr schnell abgegeben, so daß nach

Nicloux (468) der Chloroformgehalt des Blutes innerhalb 5 Minuten bereits auf etwa die Hälfte absinkt, dann aber wird die Abgabe immer langsamer und ist erst nach 7 Stunden annähernd beendet (vgl. auch Buckmaster und Gardner, 100). Die Abgabe von Äther erfolgt in analoger Weise, aber rascher als die von Chloroform (Nicloux, 473, 475), wie die folgende Tabelle zeigt:

Zeit nach Beendigung der Ätherinhalation in Minuten	Äthergehalt des Blutes in mg pro 100 ccm		
	arteriell		venös
0	115	→	102
3	71,5	←	92
5	63		80,5
15	52,5		58,5
30	35		40
60	25		27,5

Nach 2 Stunden ist jede Spur von Äther aus dem Blute verschwunden. — Die Tabelle zeigt das für die Chloroformnarkose bereits oben beschriebene Verhalten der in den ersten Minuten nach Einatmung freier Luft erfolgenden Kreuzung der Kurven des Narkotikumgehaltes (⇄), welcher während der Narkotikuminhalation im arteriellen, nach Aufhören derselben im venösen Blute höher ist. Das gleiche Verhalten ist von Camus und Nicloux (119) auch für das Chloräthyl beobachtet worden, das außerordentlich schnell aus dem Blute verschwindet.

Ebensowenig wie der Ausgleich zwischen Lungenluft und Blut ist nach Tissot (589) bei der gewöhnlichen Inhalationsnarkose der Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Gewebe ein vollständiger, so daß auch die Konzentration eines Narkotikums im Blut durchaus keinen zuverlässigen Maßstab der Tiefe der Narkose darstellt. Je rascher die Narkose herbeigeführt wird, um so höher wird der Narkotikumgehalt des Blutes sein, denn um so kürzer war die Zeit, die zur Herstellung des Ausgleichs zur Verfügung stand. So kann nach Tissot bei einer rasch zum Tode führenden Narkose der Chloroformgehalt des Blutes bei Eintritt der Narkose 70—75 mg auf 100 ccm Blut betragen, während er bei etwas vorsichtigerer Dosierung nur 40—44, und bei ganz langsam durch Auftropfen oder durch Einatmung eines Gas-

gemisches von geringem Chloroformgehalt herbeigeführter Narkose im Moment des Verschwindens des Kornealreflexes sogar nur 34—35 mg, mitunter noch weniger zu betragen braucht.

Auch die Verteilung der Narkotika auf die einzelnen Gewebe muß, ganz abgesehen von dem gleich zu erörternden spezifischen Absorptionsvermögen der letzteren eine ungleiche sein, je nach der Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Narkotika, sei es infolge von Verschiedenheiten der Blutversorgung, sei es infolge solcher der Diffussionsbedingungen in sie eindringen, solange kein vollkommener Ausgleich hergestellt ist. So beobachtete Archangelsky (15) für das Chloralhydrat, daß in der ersten Zeit nach Einführung des Giftes der Gehalt des Blutes größer ist als der des Gehirns, während sich in einem späteren Stadium das Verhältnis umkehrt. Das Aceton hingegen scheint mit besonderer Geschwindigkeit in das Gehirn einzudringen; dieses enthält stets mehr als das Blut, aber der Unterschied war am deutlichsten bei schwacher Narkose und wurde immer geringer, je länger die Narkose fortgesetzt wurde.

2. Die statische Verteilung.

Gehen wir nunmehr von der Untersuchung der dynamischen zu jener der statischen, unter der Voraussetzung eines völligen Konzentrationsausgleiches zu beobachtenden Verhältnisse über, so dürfte es am zweckmäßigsten sein, die genau bekannten Erscheinungen der Gasabsorption zum Ausgangspunkt zu nehmen, die, wie schon erwähnt, mit jenen der Narkotikumaufnahme eine große Ähnlichkeit aufzuweisen scheinen, wenn auch die direkte Übertragung der dort abgeleiteten Gesetzmäßigkeiten auf die Verteilung der Narkotika, wie wir noch sehen werden, keineswegs unbedingt zulässig zu sein braucht.

a) Theoretische Vorbemerkungen. — Bringen wir eine Flüssigkeit mit einem Gas in Berührung, so erfolgt eine Gasabsorption, deren Größe nach dem Henry-Daltonschen Gesetz dem Partiardruck des betreffenden Gases proportional ist und im übrigen von dem besonderen und mit der Temperatur veränderlichen Absorptions- oder Lösungsvermögen der betreffenden Flüssigkeit abhängt, das wir durch den Absorptionskoeffizienten zum Ausdruck zu bringen pflegen. Nach Herstellung völligen Ausgleiches, bei welchem weder eine Aufnahme, noch eine Abgabe

von Gas durch die Flüssigkeit erfolgt, bezeichnen wir ihren Gasdruck als gleich dem des umgebenden Gases. Die in der Volumeinheit enthaltene Gasmenge wird offenbar bei gleichem Gasdruck je nach dem Absorptions- oder Lösungsvermögen eine ganz verschiedene sein; eine Flüssigkeit mit dem doppelten Absorptionsvermögen wird die doppelte, eine solche mit dem halben nur die halbe Menge des betreffenden Gases enthalten wie eine andere unter sonst gleichen Bedingungen. Ganz dasselbe Verhalten wird nun auch dann zu beobachten sein, wenn wir eine für einen bestimmten Druck mit einem Gas gesättigte Flüssigkeit mit einer zweiten, mit ihr nicht mischbaren in Berührung bringen, etwa so, wie dies bei der Gewebsatmung mit dem Blutplasma und der durch die Kapillarwand von ihm getrennten Zellsubstanz geschieht. Dann wird das Gas aus der einen Flüssigkeit bis zum Druckausgleich in die andere hinüberwandern, und die zum Schluß in der Volumeinheit enthaltene Gasmenge oder die Gaskonzentration wird wieder dem spezifischen Absorptions- oder Lösungsvermögen jeder Flüssigkeit entsprechen, so daß die Flüssigkeit mit dem doppelten Lösungsvermögen die doppelte Gasmenge enthält usw. Ein jedes Gas wird sich mithin auf zwei miteinander nicht mischbare Flüssigkeiten nach Maßgabe des Lösungsvermögens einer jeden verteilen, und da in jeder die aufgenommene Menge dem Gasdruck oder der Gaskonzentration proportional ist, wird das Verhältnis der Löslichkeiten oder der Konzentrationen, das man als den „Verteilungsquotienten“ oder „Teilungskoeffizienten“ bezeichnet, für eine gegebene Temperatur eine konstante Größe darstellen. — Die Übertragung der Gasgesetze auf die Theorie der Lösungen ergibt ohne weiteres die Gültigkeit dieses aus dem Henryschen Gesetz abgeleiteten „Verteilungssatzes“ für jede beliebige Molekülart, sofern nicht mit der Auflösung eine Änderung des Molekularzustandes (durch Dissoziation, Polymerisation usw.) einhergeht. Ganz allgemein also wird ein Stoff sich zwischen zwei miteinander nicht mischbare Lösungsmittel (bzw. zwischen Lösungsmittel und Dampfraum) so verteilen, daß seine Konzentrationen den Löslichkeiten proportional sind und daß der Teilungskoeffizient oder das Verhältnis dieser Konzentrationen konstant bleibt.

Übertragen wir nun diese Lehren auf die Untersuchung der Aufnahme und Verteilung der Narkotika, zunächst einmal unter der (auf ihre Zulässigkeit später noch zu prüfenden) Voraussetzung,

daß es sich hierbei um einfache, dem Henryschen Gesetz unterworfene Lösungsvorgänge handle, so werden wir erwarten dürfen, daß jede Zelle aus dem umgebenden Medium eine der Konzentration des Narkotikums in demselben proportionale Menge aufnimmt, deren absolute Größe von dem besonderen Absorptionsvermögen der Zellsubstanz und von der Temperatur abhängt. Die Bedeutung der letzteren hat, wie schon früher (vgl. S. 27) erwähnt, Overton (484, S. 26) nachdrücklich hervorgehoben und darauf hingewiesen, daß z. B. bei gleichem Äthergehalt der Luft die Konzentration des Äthers nach Herstellung völligen Gleichgewichts im Blutplasma eines Frosches bei der Umgebungstemperatur von 15° ungefähr dreimal so hoch sein wird als in dem Blutplasma eines Säugetiers mit einer Körpertemperatur von 38°, ein Moment, das gewiß bei vergleichender Betrachtung der Wirkung von narkotischen Giften auf verschiedene Organismen nicht außer acht gelassen werden darf. Auch der Teilungskoeffizient zwischen Zellsubstanz und umgebender Lösung kann, wie wir noch sehen werden, durch die Temperatur Änderungen, und zwar in verschiedenem Sinne erfahren. Aber auch bei gleicher Temperatur werden die einzelnen Zellarten aus dem nämlichen umgebenden Medium, etwa dem Blutplasma, ganz verschiedene Narkotikummengen aufnehmen müssen, wenn ihr Lösungsvermögen und daher der Teilungskoeffizient zwischen Blutplasma und Zellsubstanz ein verschiedener ist. Die Untersuchungen haben nun ergeben, daß dies tatsächlich der Fall ist, und ohne auf die fraglichen Ursachen dieser Verschiedenheiten hier einzugehen, die uns später noch genauer beschäftigen werden, wollen wir im folgenden die wichtigsten einschlägigen Beobachtungen zusammenstellen.

b) Absorptionsvermögen der Gewebe. — **Zunächst** sei erwähnt, daß das Absorptions- und Lösungsvermögen aller Gewebe für Narkotika im allgemeinen viel größer ist als das des Wassers oder einer mit ihnen isotonischen Salzlösung. Dies gilt nicht bloß für die geformten Bestandteile, sondern, wie die Untersuchungen von Moore und Roaf ergeben haben, auch für das Blutserum, im Gegensatze zu den Annahmen Overtons (484, S. 87), der das Lösungsvermögen des letzteren demjenigen einer Salzlösung von gleicher molekularer Konzentration glaubte gleichsetzen zu dürfen. So beträgt nach Moore und Roaf (455) der Teilungskoeffizient Dampf-

raum / Lösung beim Chloroform bei 40° für Salzlösung ca. 4,6, für Serum 7,3 und bei 15° für Salzlösung ca. 8,8, für Serum 17,3. In der folgenden Tabelle ist das maximale Lösungsvermögen einiger Narkotika in Wasser und Blutserum bei 15° miteinander verglichen (Moore und Roaf, 456):

Maximales Lösungsvermögen in Gew.-Prozent bei 15° C.

Narkotikum	Wasser	Serum
Chloroform	0,95	4,0
Äther	8,0	11,0
Äthylacetat	7,9	10,0
Amylalkohol	2,4	8,0 (oder mehr)
Amylacetat	0,25	1,5
Benzol	0,15	0,6
Xylol	0,016	0,2

Ein analoges Verhalten wie das Serum zeigt nach Moore und Roaf (456) auch mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter Gewebsbrei (Gehirn, Herzmuskel, Leber), und zwar ist, was mit Hinsicht auf die Lipoidtheorie besonders bemerkenswert erscheint, dieses hohe Aufnahmevermögen für Narkotika zum großen Teil durch die Eiweißkörper bedingt und nicht durch die Lipoide; denn Lipoid-Salz-Emulsionen von dem gleichen Lipoidgehalt wie die Gewebe nahmen, besonders bei höherer Konzentration, bedeutend weniger Chloroform auf.

c) Verteilung der Narkotika. — Was nun die Verteilung der Narkotika im Tierkörper anlangt, so ist der Wert der vorliegenden Angaben vielfach dadurch beeinträchtigt, daß wir nicht genügend darüber orientiert sind, ob wir es bei ihnen wirklich mit einer statischen Verteilung zu tun haben, oder noch die im vorangehenden erörterten Faktoren der dynamischen Verteilung infolge unvollkommenen Ausgleiches der Konzentrationen mitwirken. Denn alle Angaben beziehen sich auf die Narkose der Warmblüter, während an Kaltblütern, bei denen am leichtesten in langdauernden Versuchen ein statisches Gleichgewicht der Konzentrationen zu erzielen ist, bisher keine Untersuchungen ausgeführt wurden.

Aus älterer Zeit bereits liegt eine Angabe von Lallemand, Perrin und Duroy (352) vor, nach der Alkohol in Gehirn und

Leber in weit größerer Menge sich ansammeln würde als im Blute. Doch hat Schulinus (549) diese mit unzureichender Methodik gewonnenen Ergebnisse nicht unbedingt bestätigen können, sondern je nach der seit der Alkoholaufnahme verstrichenen Zeit ein wechselndes Verhalten beobachtet. Pauly und Bonne (487) fanden bei Untersuchung der Organe eines auf der Höhe schwerer Alkoholvergiftung Verstorbenen im Blut 0,33 %, in der Leber 0,21 %, im Gehirn aber 0,47 %. Auch Gréhant (zit. nach Archangelsky, 15) fand mit genauer Methodik bei akuter Alkoholvergiftung eines Hundes im Gehirn einen etwas höheren Prozentgehalt (0,41) als in anderen Organen (Niere: 0,39, Leber und Muskeln: 0,33 %). Noch auffälliger sind die Ergebnisse von v. Jaksch (298), der den Acetongehalt der Organe zweier Tiere untersuchte, die nach mehrstündiger Einatmung von Acetondampf zugrunde gegangen waren: Während der eine Versuch am Kaninchen keine besonderen Unterschiede ergab, betrug in dem zweiten an der Katze angestellten Versuch der Acetongehalt des Gehirns 0,6 % gegenüber 0,1 % in den übrigen Organen (Leber, Lunge, Darm, Niere). Auch Archangelsky (15) fand in seinen an Kaninchen angestellten Versuchen den Acetongehalt des Gehirns stets und zum Teil beträchtlich höher als den des Blutes und der Leber (s. o.). Ebenso fand Frantz (180) beim Kaninchen nach kurzdauernder Einatmung ziemlich konzentrierten Ätherdampfes den Gehalt des Gehirns in zwei Versuchen nahezu doppelt so groß (0,061 %) als den des Blutes (0,036; 0,037 %) und viermal so hoch als den der Leber (0,016; 0,015).

Alle diese Versuche sagen jedoch aus den vorhin erwähnten Gründen nichts Sicheres über die statische Verteilung dieser Narkotika aus, da die Art ihrer Durchführung das Bestehen eines völligen Ausgleiches zur Zeit der Untersuchung wenig wahrscheinlich macht, zum Teil sogar sicher ausschließt. Sofern ihre Methodik überhaupt in dem Sinne als zuverlässig betrachtet werden kann, daß die gewonnenen Daten sich auch wirklich auf den Narkotikumgehalt zu dem gleichen Zeitpunkt beziehen, würden sie nur die eine bemerkenswerte Schlußfolgerung zulassen, daß einzelne Gewebe, vor allem das Gehirn, manche Narkotika mit größerer Geschwindigkeit aufzuspeichern und zäher festzuhalten vermögen, wie dies besonders für das Aceton bereits früher erwähnt wurde (vgl. S. 164).

Die ersten zuverlässigen Angaben über statische Verteilung eines Narkotikums verdanken wir Pohl (493), der die (für

die Entwicklung der Lipoidtheorie bedeutungsvolle) Beobachtung machte, daß Chloroform innerhalb des Blutes selbst sich nicht gleichmäßig verteilt, sondern vorwiegend an die roten Blutkörperchen gebunden ist. Er fand den Gehalt der letzteren 2,5—4mal, Nicloux (470) neuerdings sogar 7—8mal so groß als den des Plasmas. Chloräthyl würde nach Camus und Nicloux (119) etwa in der dreifachen, Chloralhydrat nach Archangelsky (15) in der doppelten Menge, Aceton in noch höherem Prozentsatz in den Erythrocyten vorhanden sein als im Plasma. Es muß aber nachdrücklich hervorgehoben werden, und wir werden darauf später noch zurückkommen, daß ein derartiges höheres Aufnahmevermögen der Blutkörperchen durchaus nicht für alle Narkotika nachweisbar ist, daß vielmehr nach den Untersuchungen von Hedin (260), der mit sinnreicher Methodik durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung die Verteilung einer großen Zahl von Stoffen auf Plasma und geformte Bestandteile studiert hat, Urethan, Paraldehyd, die einwertigen Alkohole (Methyl- bis Amylalkohol) sich ungefähr gleichmäßig auf beide verteilen. Äther sah er in größerer Menge von den Blutkörperchen aufgenommen werden. Nach Nicloux (474) würde auch der Äther keine elektive Affinität zu den Blutkörperchen besitzen. Er fand die absoluten Mengen ungefähr gleich im Plasma und in den Körperchen, mit einem leichten Überschuß in den letzteren; bei Berücksichtigung der relativen (in dem gleichen Volumen enthaltenen) Menge aber würde nach ihm ein deutlicher Überschuß zugunsten des Plasmas vorhanden sein. Diese Angaben enthalten jedoch einen inneren Widerspruch, da das Volumen der Blutkörperchen gleich oder geringer ist als das des Plasmas, mithin einem absolut größeren Gehalt der ersteren an Narkotikum erst recht auch ein relativ größerer entsprechen müßte (in Übereinstimmung mit Hedin). Das Ergebnis von Nicloux kann also wohl nur durch unzureichendes Zentrifugieren zu erklären sein; tatsächlich ist in den von ihm angeführten Daten das Volumen der Blutkörperchen meist größer als das des Plasmas.

Pohl untersuchte in einem Versuche auch den Chloroformgehalt des Gehirns bei der Narkose und fand ihn bedeutend größer als den des Blutes (0,0418 gegen 0,015 %). Gumtow (237) und Hölscher (284), welche mit einem Narkoseapparat arbeiteten, der eine genaue Regulierung des Chloroformgehaltes der Atmungsluft ermöglichte, konnten diese Angabe jedoch nicht bestätigen,

und Hölscher führt sie auf die große Unregelmäßigkeit des Chloroformgehaltes des Blutes bei Verwendung der gewöhnlichen Maskennarkose zurück. Beide Autoren fanden den Chloroformgehalt des Gehirns geringer als den des arteriellen Blutes, dem er jedoch nach längerer Narkose sehr nahe kommen würde, wie die folgenden Resultate von Hölscher zeigen, die den Chloroformgehalt in mg auf 100 g Substanz wiedergeben (erster Versuch am Kaninchen, die drei anderen am Hund):

Versuch	Blut	Gehirn
1	38,0	32,0
2	40,7	33,4
3	34,4	29,1
4	33,5	30,0

Auch der Chloroformgehalt der Leber würde nach den Versuchen von Gumtow (237) und Günter (238) nach länger dauernder Narkose fast genau mit dem des Blutes übereinstimmen, wie die folgenden Versuche Günters zeigen (in denen allerdings der Chloroformgehalt der Exspirationsluft durchwegs etwas geringer war als der der Inspirationsluft, also noch kein völliges Gleichgewicht bestand; Versuch 1—3 am Hunde, 4 am Kaninchen):

Versuch	Blut	Leber
1	30,9	28
2	27,6	27
3	30,4	29
4	29,0	27,7

Nur der Chloroformgehalt der Muskeln würde nach den allerdings nicht so zuverlässigen Bestimmungen von Gumtow in beträchtlichem Maße von dem des Blutes abweichen, und zwar deutlich niedriger sein.

Nicht völlig übereinstimmend mit diesen Resultaten sind jene von Tissot (588, 589), der diese Verhältnisse am eingehendsten studiert hat und der in Hinblick auf die von ihm erwiesene Langsamkeit, mit der sich der Konzentrationsausgleich vollzieht, Ver-

suche mit sehr lange dauernder Narkose anstellte, um so die statische Verteilung möglichst unbeeinflußt von den Diffusionsbedingungen untersuchen zu können. In dem schon oben (S. 162) erwähnten, durch mehr als 8 Stunden fortgesetzten Versuch, in welchem schließlich der Chloroformgehalt des arteriellen Blutes mit 46,2 mg auf 100 Teile Blut sich von dem Zustande völliger Sättigung, der 48 mg entsprochen hätte, nur mehr geringfügig unterschied, betrug der Chloroformgehalt des Gehirns 32,0, des verlängerten Marks 48,0, der Leber 23,3 und der Muskeln 23,5 mg auf 100 g Substanz.

Der Chloroformgehalt der einzelnen Organe würde hiernach bei völliger Sättigung sehr ansehnliche Differenzen aufweisen, unter denen der außerordentlich hohe Chloroformgehalt des Kopfmarks, der mehr als doppelt so groß war als der der Leber und der Muskeln und auch beträchtlich höher als der des Gehirns, besonders auffällig erscheint. Diese letztere Tatsache konnte Tissot noch in einer Reihe an Hunden angestellter Versuche, in welchen nach möglichst langsam eingeleiteter Narkose der Chloroformgehalt von Blut, Gehirn und Kopfmark im Momente des Verschwindens des Kornealreflexes untersucht wurde, bestätigen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

Chloroformgehalt in mg auf 100 g Organ				
	1	2	3	4
Blut	39,4	35,4	31,7	38,3
Gehirn	29,2	25,0	23,1	30,1
Kopfmark	37,6	31,2	29,7	44,4

Durchweg war der Chloroformgehalt des Kopfmarks ungefähr ebenso groß wie der des Blutes und beträchtlich größer als der des Gehirns.

Diese merkwürdige Erscheinung wurde auch von Nicloux (469) festgestellt, der den Chloroformgehalt einer größeren Anzahl von Organen im Momente des Todes untersuchte und denjenigen des Kopfmarks und den ungefähr gleichen des Rückenmarks rund $1^1/_2$mal so groß fand wie den des Gehirns. Für das Chloralhydrat hatte bereits früher Archangelsky (15) in einem Versuche am Hunde beobachtet, daß der Giftgehalt des Rückenmarks sich fast dreimal so hoch erwies wie der des Gehirns (0,12 gegen 0,044%).

Dagegen fand Storm van Leeuwen (573) in Versuchen an Katzen für Chloroform und Äther im Gehirn etwa den gleichen oder einen noch etwas höheren Narkotikumgehalt als im Rückenmark (im Mittel 38 mg Chloroform und 111 mg Äther auf 100 g Rückenmark und 39 mg Chloroform und 117 mg Äther auf 100 g Gehirn), und in Versuchen an jungen Hunden, die bis zum Eintritt des Atemstillstandes narkotisiert wurden, war der Narkotikumgehalt des Hirnstammes sogar bedeutend höher als der des Rückenmarks (im Mittel 68 mg Chloroform und 156 mg Äther gegenüber 51 mg Chloroform und 131 mg Äther). Doch war der Konzentrationsausgleich in diesen Versuchen sicher kein so vollkommener wie in jenen von Tissot, da der Narkotikumgehalt des venösen Blutes meist nicht unbeträchtlich hinter jenem des arteriellen zurückblieb.

Die weiße Substanz des Gehirns enthält nach Frison und Nicloux (186) nach langdauernder Narkose stets bedeutend mehr Chloroform als die graue, was die Verfasser (187) auf den verschiedenen Gehalt an durch Chloroform extrahierbaren Substanzen zurückführen, da das Verhältnis zwischen dem Gehalt an letzteren und der von der frischen Substanz gebundenen Chloroformmenge ungefähr konstant war (0,40—0,43 für die weiße gegenüber 0,43 bis 0,47 für die graue Substanz).

In der Muskulatur beobachtete auch Nicloux die niedrigsten Werte, die höchsten im Fettgewebe, wo in einem Versuche an der Ziege (Nicloux, 472) der kolossale, den des Blutes um das Vielfache übertreffende Wert von fast 315 mg beobachtet werden konnte. Sehr auffällig aber erscheinen hier die riesigen Differenzen in den verschiedenen Arten von Fettgeweben: So ergab das der Nierenkapsel anhaftende Fett in einem Versuche 132, in einem zweiten 87,5 mg, während die betreffenden Werte für das Unterhautfettgewebe nur 37 bzw. 10 mg betrugen. Der Autor glaubt diese Differenzen auf die Verschiedenheiten der Gefäßversorgung zurückführen zu sollen; es liegt aber auf der Hand, daß dies nur unter der Voraussetzung möglich ist, daß der Konzentrationsausgleich ein sehr unvollständiger war, in welchem Falle aber alle Resultate einen großen Teil ihres Wertes für die Ermittlung der Verteilungsgleichgewichte einbüßen würden.

Nicloux (472) beobachtete ferner an der Ziege, daß der Chloroformgehalt der Milch bedeutend größer ist als der des Blutes und konnte in Versuchen am Meerschweinchen (471) in der Leber des

Fetus einen höheren Chloroformgehalt feststellen als in derjenigen der Mutter. In Versuchen mit Äthernarkose fand Nicloux (475) selbstverständlich durchweg absolut höhere Werte für den Äther- als für den Chloroformgehalt; auch hier zeigten Muskeln und Hautfett den geringsten, Nierenfett und nervöse Zentralorgane den höchsten Äthergehalt; dagegen war ein Unterschied zwischen Gehirn und Kopfmark nicht feststellbar; der Äthergehalt beider blieb hinter dem des Blutes etwas zurück. Ähnliche Resultate erhielt auch Storm van Leeuwen (571) an dekapitierten Katzen.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der von Nicloux (469, 475) beim Hunde im Moment des Todes gefundenen Werte für den Chloroform- und Äthergehalt der einzelnen Organe in mg auf 100 g Substanz; daß sie offenbar keinem völligen Konzentrationsausgleich entsprachen, wurde bereits erwähnt und geht für das Chloroform auch aus dem Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut hervor.

Organ	Chloroformgehalt	Zahl der Versuche	Äthergehalt	Zahl der Versuche
Arterielles Blut . .	70; 64	2	161—175	5
Venöses Blut . . .	52,5; 49	2	160—169	3
Leber	47—52,5	4	102—139	5
Niere	39—46,5	4	125—140	4
Milz	31—38	4	107—132	5
Muskel	15—24,5	3	100—120	4
Herz	39—41	3	131—149	5
Gehirn	46—59	4	153—163	5
Kopfmark	75—85	3	151—158 (1 mal 167)	6
Rückenmark . . .	80,5; 83	2	—	—
Fett: Unterhaut . .	10; 37	2	93; 118	2
Fett: Bauch . . .	72—165	3	135—363	4
Fett: Nierenkapsel	87,5—194	3	314—400	4

Im folgenden sei noch eine Zusammenstellung von Werten wiedergegeben, die Storm van Leeuwen (573) in einer Versuchsreihe an jungen Hunden mit bis zum Atemstillstand durchgeführter Chloroform- und Äthernarkose erhielt (gleichfalls in mg auf 100 g Substanz); auch hier war, wie die Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut zeigt, der Konzentrationsausgleich kein vollständiger.

Organ	Chloroform-gehalt	Zahl der Versuche	Äthergehalt	Zahl der Versuche
Arter. Blut (Karotis)	44, 53	2	131—162	5
Ven. Blut (Cava sup.)	34—38	5	125—148	5
Hirnstamm	60—73	4	125—180	5
Rückenmark . . .	49—57	5	115—165	4
Herz	43—56	5	85—118	4
Niere	37—54	5	85—121	4

Schließlich sei noch bezüglich der Hypnotika erwähnt, daß Gensler (217) den Prozentgehalt des Gehirns von tiefnarkotisierten Hunden an Neuronal, Bromural und Adalin im Mittel etwa doppelt so groß fand wie den der Gesamtheit der übrigen protoplasmatischen Gewebe (einschl. Blut).

d) Beeinflussung der Verteilung durch verschiedene Faktoren. — Die Gesamtheit dieser Beobachtungen lehrt also, daß auch nach Herstellung völligen Ausgleiches die Verteilung der Narkotika auf die einzelnen Gewebe eine sehr ungleichmäßige sein wird, je nach dem Wert, den der Teilungskoeffizient Blut / Zellsubstanz für jedes Gewebe annimmt. Hierzu kommt noch, daß dieser Teilungskoeffizient keine völlig konstante Größe darstellt, sondern durch verschiedene Bedingungen, so durch den später noch zu erörternden Einfluß der Temperatur und vielleicht auch der Konzentration, sowie durch Variieren der Zusammensetzung des Blutes und der Gewebe eine Änderung erfahren kann. Auch die gleichzeitige Anwesenheit eines zweiten Narkotikums scheint die Verteilung beeinflussen zu können. Denn Storm van Leeuwen (573) fand in Versuchen mit Kombination von Chloroform- und Äthernarkose durchwegs größere Differenzen zwischen dem Narkotikumgehalt des Gehirns und des Blutes als in Versuchen mit reiner Chloroform- oder Äthernarkose, so daß, vielleicht infolge der von Fühner beschriebenen Verdrängungserscheinungen (vgl. S. 121), der Teilungskoeffizient anscheinend zugunsten der nervösen Zentralorgane verschoben wurde. Da aber gleichwohl keine Verstärkung, sondern eher sogar eine Abschwächung der Wirkung in der kombinierten Narkose festzustellen war, hat es sich bei diesem noch nicht aufgeklärten Verhalten vielleicht lediglich um eine Beeinflussung des Narkotikumaufnahmevermögens der Blutkörperchen gehandelt, die, wie oben erwähnt, beim Chloroform weitaus den

größten Teil der im Blute vorhandenen Menge binden (vgl. auch I. Teil, E, 3).

Mansfeld (414) hat die interessante Beobachtung gemacht, auf die wir bei Erörterung der Lipoidtheorie noch zurückkommen werden, daß hungernde Kaninchen gegen die (auf die Einheit des Körpergewichts bezogen) gleiche Dosis Chloralhydrat, Paraldehyd und Morphin bedeutend empfindlicher sind als normale, so daß bei den letzteren kaum wirksame Mengen bei ihnen schon tödliche Vergiftungen zu erzeugen vermögen. Da bei den schwächer narkotisch wirksamen Substanzen Äthylalkohol, Amylenhydrat, Äthylurethan keine Wirkungsverstärkung zu beobachten war, es sich also nicht um eine allgemein größere Empfindlichkeit der durch Hunger geschwächten Tiere handeln konnte (vgl. Mansfeld, 415 und Cloetta, 128) so erklärte er dieses Verhalten durch die Annahme, daß infolge der im Hunger bekanntlich sehr viel stärkeren Fettverarmung der übrigen Gewebe im Vergleich zu der des Gehirns die Verteilung der in Fett bzw. Lipoiden gut löslichen Narkotika zugunsten des Gehirns verschoben würde, während bei den in Wasser leicht löslichen Stoffen keine merkliche Wirksamkeitsveränderung eintrete. In der Tat konnte Mansfeld (420) in gemeinsam mit Fejes ausgeführten Versuchen nachweisen, daß der Chloralhydratgehalt des Gehirns, der 30 Minuten nach Verabreichung des Narkotikums (per os) beim normalen und beim hungernden Tier ungefähr den gleichen Prozentanteil (10—11%) der verabfolgten Gesamtdosis betrug, in der Folge beim normalen Tier absank, beim hungernden dagegen weiter anstieg, so daß er nach $1^1/_2$ Stunden beim letzteren etwa doppelt so hoch war als beim ersteren (15,5 gegen 7,4%). Es fand also beim hungernden Tier tatsächlich eine viel größere Speicherung von Chloralhydrat im Gehirn statt als beim normalen; beim Alkohol hingegen war kein deutlicher Unterschied feststellbar.

In gewissem Sinne ein Gegenstück zu diesen Beobachtungen bilden Versuche über den Einfluß künstlicher Einverleibung von Fettsubstanzen in die Blutbahn auf die narkotische Dosis. Reicher (514, S. 248), der nach lange fortgesetzter Narkose ein Ansteigen des Fett- und Lipoidgehaltes im Blute beobachtete, äußerte vermutungsweise den Gedanken, daß es sich hierbei vielleicht um eine Art Abwehrmaßregel handeln könne, vermöge deren der Organismus durch Bindung des Giftes im Blute die Wirkung abschwäche. Auf Grund ähnlicher Überlegungen hat Nerking (466)

untersucht, ob durch künstliche Zufuhr von Lipoiden die Wirkung der Narkotika eine Änderung erfahren könne, und glaubte in der Tat bei verschiedenen Narkoticis eine Abschwächung der Wirkung durch Injektion von Lecithin feststellen zu können. Seine an Kaninchen und Ratten ausgeführten Versuche sind freilich wenig beweiskräftig, da die von ihm verwendeten Kriterien (Menge des zur Erzielung eines bestimmten Narkosegrades erforderlichen Inhalationsnarkotikums, Zeit und Art des Munterwerdens der einzelnen Versuchstiere) als ganz unzuverlässig bezeichnet werden müssen. Ähnliche Versuche, jedoch mit Verabreichung des Narkotikums per os hat später Salzmann (535) an Katzen angestellt, und bei Zusatz von Fett in Form von Rahm bei Alkohol, Amylenhydrat und Paraldehyd eine deutliche Verzögerung und Abschwächung, bei mäßigen Dosen sogar eine völlige Aufhebung der narkotischen Wirkung beobachtet. Da es sich hierbei jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach einfach um eine starke Verzögerung der Resorption des Narkotikums gehandelt haben dürfte, so kommen diese Versuche für das eigentliche Problem der Verteilung im Organismus kaum in Betracht. Kramer (339), der die Versuche von Nerking in exakterer Weise, nämlich mit intravenöser Injektion von physiologischer Salzlösung wiederholte, die 5- oder 10% Äther oder eine Mischung von Morphium und Chloralhydrat enthielt, konnte weder bei vorangehender Infusion einer 5- oder 10%igen Lecithinemulsion einen Einfluß auf den Eintritt der Narkose, noch bei nachfolgender Einspülung derselben einen solchen auf den Eintritt der Erholung feststellen.

Lattes (356), der seine Versuche an Hunden mit intravenöser Injektion von Chloroformlösungen anstellte, kam zu dem anscheinend gerade entgegengesetzten Ergebnis wie Nerking, daß die Anwesenheit größerer Fettmengen im Blute die narkotische Dosis herabsetze. Bei Vergleich der Infusionswirkung von Chloroform in einfacher Ringer-Lösung und in Olivenölemulsion ergab sich, daß im ersteren Falle größere Narkotikummengen zur Erzielung des gleichen Narkosegrades erforderlich waren als im zweiten Falle, obwohl die im Momente des Einschlafens der Tiere vorgenommene Untersuchung der Chloroformkonzentration im Blut bei Anwesenheit von Fett sogar einen etwas höheren Wert ergab als ohne dasselbe (0,0348% im Mittel gegen 0,0307%). Da der Autor nun beobachtete, daß bei Injektion von Chloroform in Ringer-Lösung der Chloroformgehalt des Peritonealfetts um das

Mehrfache höher war als bei Injektion in der Ölemulsion, so würde sich die Notwendigkeit, größere Dosen zur Erzielung einer Narkose zu verwenden, im ersteren Falle einfach daraus erklären, daß hier ein größerer Teil des Chloroforms durch das Fettgewebe entzogen wird, während die Einführung von Öl offenbar den Teilungskoeffizienten zugunsten des Blutes verschiebt. Die Frage, warum diese Verschiebung sich nicht auch dem Nervensystem gegenüber geltend macht, läßt der Verfasser offen. Aus seinen eigenen Daten ergibt sich aber, daß diese Verschiebung in der Tat auch für das Gehirn nachweisbar ist. Denn in den beiden Versuchen, in welchen auch der Chloroformgehalt des Gehirns untersucht wurde, war er bei Infusion der Ringer-Lösung ein wenig höher, bei Infusion der Ölemulsion dagegen niedriger als der des Blutes. Wenn diese Verschiebung des Teilungskoeffizienten sich bei den Nervenzentren weniger geltend machte als beim Peritonealfett, so können wir dies auf Grund der Untersuchungen Tissots wohl auf die verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit in den beiden sehr ungleich mit Blut versorgten Geweben zurückführen, da ja bei diesen kurzdauernden Versuchen von einem Konzentrationsausgleich gar keine Rede sein konnte. Bei Eintritt eines solchen wäre sicherlich die im Körper anwesende Gesamtmenge des Narkotikums bei Ölinfusion eine größere und nicht eine kleinere gewesen. Aber auch so bedeuten die Versuche von Lattes keineswegs, wie der Autor annimmt, eine Widerlegung, sondern in Wahrheit eine Bestätigung der Reicher-Nerkingschen Auffassung; denn die zur Erzielung einer bestimmten Narkosetiefe erforderliche Narkotikumkonzentration des Blutes wár bei Anwesenheit von Fett tatsächlich größer und nicht kleiner. — Jedenfalls demonstrieren die Versuche von Mansfeld und Lattes deutlich den Einfluß der veränderten Zusammensetzung der Gewebe auf die Verteilung der Narkotika im Organismus.

Auch die Temperatur kann aller Wahrscheinlichkeit nach die statische Verteilung mancher Narkotika in den Geweben in erheblichem Maße beeinflussen. Da jedoch direkte Untersuchungen hierüber bisher nicht vorliegen, die Änderungen der Verteilung in den Geweben vielmehr bloß aus solchen in bestimmten Stoffen (Öl) und aus der Abhängigkeit der Wirkung von der Temperatur erschlossen wurden, sollen die einschlägigen Versuche erst gelegentlich der Erörterung dieser Abhängigkeit sowie bei Besprechung der Lipoidtheorie der Narkose Erwähnung finden (vgl. C, II und IV, 3).

3. Die Beziehungen zwischen Konzentration und Aufnahme.

Die letzte Frage, die wir hinsichtlich der Verteilung noch zu erörtern haben, ist die, ob die Voraussetzung, von der wir zunächst ausgegangen sind, daß auch für die Aufnahme der Narkotika durch die Zellsubstanz das Henrysche Gesetz Gültigkeit besitze und der Teilungskoeffizient (bei gleicher Temperatur und unveränderter Beschaffenheit der Lösungsmittel) für jede Konzentration der gleiche sei, überhaupt zutrifft. Diese Frage ist besonders in Hinblick auf die Lipoidtheorie behandelt worden, wo sie uns noch zu beschäftigen haben wird. Hier sei bezüglich der Lipoide nur kurz erwähnt, daß nach den Untersuchungen von Loewe (388—392) die Aufnahme der Narkotika durch dieselben nicht dem Henryschen Gesetz folgen, sondern eher einen Adsorptionsvorgang darstellen würde. Aber auch wenn die Aufnahme durch Lipoide die Gültigkeit des Verteilungssatzes ergäbe, so würde dies noch nichts über die bei den Zellen herrschenden Verhältnisse aussagen und kann für diese auch nur durch Versuche entschieden werden, die mit der ganzen Zellsubstanz angestellt sind. Über solche verfügen wir bisher freilich nur in ganz unzureichender Zahl.

Die eingehendsten Versuche haben Moore und Roaf (455, 456) angestellt. Sie fanden, daß sowohl Serum wie mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter Gewebsbrei von Gehirn, Herzmuskel und Leber bei höherer Konzentration von Chloroformdampf verhältnismäßig mehr Chloroform aufnimmt als bei niederer, der Teilungskoeffizient zwischen Dampfraum und Gewebssubstanz also nicht konstant ist, sondern ansteigt, was sie, in Zusammenhang mit dem schon angeführten absolut hohen Absorptionsvermögen der Gewebe für Narkotika und anderen später noch zu erwähnenden physikalischen Eigentümlichkeiten, im Sinne einer (vom Partiardruck abhängigen) Verbindung der Narkotika mit der Gewebssubstanz deuteten. Loewe (389) hingegen, der in einigen Versuchen die Verteilung von Chloroform beim Schütteln weißer Hirnsubstanz mit Chloroformwasser untersuchte, sah mit steigender Konzentration des letzteren das Verhältnis der aufgenommenen zu der in Lösung bleibenden Menge stark absinken. Er schloß daraus auf einen Adsorptionsprozeß. Wenn auch für eine derartige Feststellung die drei ausgeführten Bestimmungen nicht ausreichen, zumal die berechneten Adsorptionskonstanten nur schlecht übereinstimmen, so ergibt sich doch jedenfalls, daß

die Aufnahme des Chloroforms nicht dem Verteilungssatz gehorchte. Bereits vorher haben Herzog und Betzel (269) die Aufnahme von Chloroform durch Hefezellen untersucht, gleichfalls mit dem Ergebnis, daß es sich um einen Adsorptionsprozeß handle, dessen Exponent allerdings größer als 1 sein müßte, was jedoch in einzelnen Fällen auch bei typischen Adsorptionsvorgängen beobachtet wäre.

Einige Angaben über den Einfluß der Konzentration auf die Verteilung indifferenter Narkotika zwischen roten Vogelblutkörperchen und physiologischer Kochsalzlösung sind von Warburg und seinen Schülern mitgeteilt worden, ohne daß es jedoch möglich wäre, sie zu sicheren Schlußfolgerungen zu verwerten. Warburg und Wiesel (658) fanden bei ihren Versuchen mit Thymol ein sehr auffälliges Absinken des Teilungskoeffizienten mit steigender Konzentration, aber Usui (613), der die Versuche mit genauerer Methodik wiederholte, führt diese Beobachtung auf Versuchsfehler zurück. In seinen Versuchen sank der Teilungskoeffizient $\frac{\text{intakte Blutzelle}}{\text{Salzlösung}}$ für Thymol bei Zunahme der Konzentration nur sehr geringfügig ab, so in einem Versuche bei Vervierfachung der Konzentration nur von 7,4 auf 6,4, in einem zweiten bei Verdoppelung der Konzentration von 6,7 auf 6,4. Eine solche leichte Abnahme beobachtete auch Dorner (155) an den entfetteten Stromata roter Blutkörperchen, die bei Verdoppelung der Außenkonzentration von Heptylalkohol 8,5 und von Octylalkohol 7,5 mg auf 1 g Substanz aufnahmen, während die doppelten Mengen 10 bzw. 8 mg betragen hätten. Auch diese Differenzen sind zu gering, um mit Sicherheit zwischen Absorption im Sinne von Henry oder Adsorption zu unterscheiden, wenn auch die gemessenen Gleichgewichte mehr in letzterem Sinne zu sprechen scheinen. Für das Aceton hingegen würde nach Warburg (657, S. 288) der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Blutkörperchen}}{\text{Salzlösung}}$ bei Variation der Außenkonzentration um das Hundertfache ganz unverändert bleiben. — Auch Arrhenius und Bubanovič (17) fanden bei Aceton und bei i-Amylalkohol keine Veränderung des Teilungsverhältnisses bei Änderung der Konzentration, während bei Methyl- und Äthylalkohol ein Absinken des Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Blutkörperchen}}{\text{Salzlösung}}$ mit zunehmender Konzentration zu beobachten

war, das die Verfasser aber nicht auf Adsorptionserscheinungen, sondern auf die Ungültigkeit der Gasgesetze bei den hier verwendeten hohen Konzentrationen zurückführten.

Überblicken wir diese spärlichen uns bisher zur Verfügung stehenden Daten, so ist wohl das einzige, was wir aus ihnen mit Sicherheit erschließen können, daß die bisher vielfach als selbstverständlich hingestellte Annahme, es müßte die Aufnahme der Narkotika durch die Zellsubstanz dem Henryschen Gesetz gehorchen und der Konzentration proportional sein, durchaus unbewiesen ist, daß im Gegenteil eine ganze Anzahl von Beobachtungen dafür zu sprechen scheint, daß außer einer einfachen „Absorption" auch noch besondere chemische oder mechanische Bindungen durch „Atom"- oder „Molekular"-Valenzen eine Rolle spielen. Warburg (657, S. 290) hat die Auffassung entwickelt, daß die Zellen ein Gemisch fester und flüssiger Phasen darstellen und daß demgemäß die Größe des Teilungskoeffizienten Zellsubstanz / Außenmedium davon abhängen wird, ob die Lösung in der wäßrigen Phase oder die Adsorption an das feste Gerüst der Zelle in den Vordergrund tritt. Etwas Bestimmtes aber läßt sich hierüber nicht aussagen, zumal die Ausführung der bisher vorliegenden Versuche nur in sehr bedingtem Maße eine Schlußfolgerung auf das Verhalten der normalen Gewebe zuläßt. Wird nämlich, wie in den zitierten Experimenten, das Teilungsverhältnis für Blutkörperchen, Hefezellen oder Suspensionen von Gewebsbrei untersucht, so sind schon durch die äußeren Versuchsbedingungen infolge der Aufschwemmung zahlreicher feiner Partikelchen besondere Bedingungen für Adsorptionsvorgänge gegeben, die bei den intakten Geweben im Organismus keine Rolle zu spielen brauchen. Das gleiche aber gilt vielleicht auch für die Untersuchungen von Moore und Roaf über das Aufnahmevermögen des Serums. Betrachtet man die von diesen Autoren erhaltenen Kurven über die Abhängigkeit der Chloroformabsorption vom Dampfdruck, so hat man vielfach den Eindruck, als würde diese bei niedriger Konzentration dem Henryschen Gesetz gehorchen und erst bei den höheren starke Abweichungen im Sinne einer Mehraufnahme zeigen. Nun haben Moore und Roaf festgestellt, daß oberhalb einer gewissen Chloroformkonzentration die Flüssigkeit opalescent wird und schließlich eine Ausflockung eintritt, daß also mit steigender Konzentration eine Verminderung des Dispersitätsgrades der Kolloide erfolgt, die möglicherweise erst sekundär zu einem Wirk-

samwerden von besonderen Adsorptionsprozessen Anlaß gibt, die vielleicht ebensogut wie die von den Verfassern angenommenen leicht dissoziablen Verbindungen das beobachtete Verhalten erklären könnten (vgl. auch Kap. VII, 2). Wie dem auch sei, eine sichere Schlußfolgerung über die Beziehungen zwischen Narkotikumaufnahme und Konzentration werden erst Versuche zulassen, bei denen nicht unter ganz abnormen Bedingungen, sondern vermittels natürlicher oder künstlicher, bis zum Konzentrationsausgleich durchgeführter Durchspülung die Abhängigkeit der Narkotikumabsorption der Gewebe von der Konzentration im umgebenden Medium untersucht wird. Solche Versuche wurden bisher überhaupt nicht angestellt [1]).

4. Zusammenfassung.

Eine Zusammenfassung der in den vorangehenden Kapiteln zusammengestellten Erfahrungen ergibt, daß die dynamische Verteilung der Narkotika im Organismus mit großer Langsamkeit erfolgt, so daß bei den gewöhnlichen Inhalationsnarkosen ein Ausgleich kaum je erzielt wird, und daher weder der Narkotikumgehalt der Inspirationsluft, noch derjenige des Blutes einen sicheren Maßstab der in den Geweben selbst wirksamen Konzentration darstellt. Die nach Herstellung des dynamischen Ausgleichs feststellbare statische Verteilung des Narkotikums im Körper hängt ab von dem Absorptionsvermögen der einzelnen Zellen oder genauer von dem Teilungskoeffizienten zwischen Zellsubstanz und umgebenden Medium, der für die einzelnen Gewebe sehr beträcht-

[1]) Allerdings haben Mansfeld und Fejes (420) in einigen Versuchen, in welchen sie Kaninchen nur die Hälfte der sonst verabreichten Dosis Alkohol eingaben, beobachtet, daß der im Gehirn zurückgehaltene Bruchteil der verabfolgten Gesamtmenge ungefähr der gleiche war, was für eine von der Konzentration unabhängige Konstanz des Teilungskoeffizienten sprechen würde. Doch handelt es sich hierbei — zumal das Narkotikum per os verabreicht wurde, und wir daher über den Ausgleich der Konzentrationen im Körper in keiner Weise orientiert sind — selbstredend um viel zu grobe Bestimmungen, als daß sie eine theoretisch verwertbare Schlußfolgerung gestatten würden. — Einige im Rostocker physiologischen Institut mit Äthylurethan an Fröschen angestellte vorläufige Versuche, die anderweitig nicht veröffentlicht wurden, haben bei Verdoppelung der Konzentration Konstanz des Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Frosch}}{\text{umgebendes Wasser}}$ ergeben.

liche Differenzen aufweist. Im allgemeinen ist das Aufnahmevermögen der Zellsubstanz für Narkotika beträchtlich größer als dasjenige des Wassers. Ob dieser mit der Temperatur und der Zusammensetzung der Gewebe variable Teilungskoeffizient unter sonst gleichen Bedingungen eine von der Konzentration unabhängige konstante Größe darstellt, die Aufnahme der Narkotika also dem Henryschen Gesetz gehorcht, oder, wofür eine größere Zahl vorliegender Beobachtungen zu sprechen scheint, auch noch andere Faktoren, vor allem Adsorptionsprozesse eine Rolle spielen, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

II. Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung. Einfluß der Wirkungsdauer und der Temperatur.

Sehen wir ab von der schon früher erörterten Erscheinung, daß die Narkotika in sehr schwachen Konzentrationen eine ihrer sonstigen entgegengesetzte, funktionssteigernde Wirkung ausüben (Erregungsstadium der Narkose, vgl. I. Teil, Kap. B), so ist jedenfalls eine Grundtatsache die, daß unterhalb einer gewissen Grenzkonzentration auch bei langdauernder Einwirkung die für die Narkose charakteristische Funktionsverminderung nicht festzustellen ist. Selbstverständlich ist ferner, daß oberhalb einer gewissen, durch die völlige Einstellung der betreffenden Funktion gekennzeichneten Grenze eine weitere Wirkungsverstärkung nicht zur Beobachtung kommen kann. Bei Untersuchung der Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung der Narkotika wird die zu lösende Aufgabe daher in der Ermittlung der Kurve bestehen, welche die Abhängigkeit der Wirkungsgröße von der Konzentration innerhalb der durch die minimal und die maximal wirksame Dosis gezogenen Grenzen zum Ausdruck bringt. Hierbei ist die zunächst zu beantwortende Frage die, ob innerhalb dieses Intervalls einer bestimmten Konzentration überhaupt eine konstante Wirkung entspricht oder deren Größe auch noch von anderen Faktoren abhängt.

Einfluß der Wirkungsdauer. — Hier kommt zunächst die Zeitdauer der Einwirkung in Frage. In der Tat gewinnt man bei oberflächlicher Betrachtung leicht den Eindruck, als

würde diese von maßgebender Bedeutung sein, da man nicht selten, besonders bei höheren Tieren, Gelegenheit hat zu beobachten, daß die narkotische Lähmung sich bei gleichbleibender Außenkonzentration immer mehr verstärkt. Bei der Deutung dieser Erscheinung ist aber zunächst die im Vorangehenden erörterte außerordentliche Langsamkeit zu berücksichtigen, mit der der Ausgleich der Konzentrationen erfolgt, so daß in vielen Fällen die allmähliche Wirkungsverstärkung einfach auf der noch weiterschreitenden Zunahme der Konzentration des Narkotikums am Wirkungsorte beruht. Dieses Moment erfordert auch in Versuchen an isolierten Organen Berücksichtigung. So hat Veley (615) aus der Beobachtung, daß die Kontraktionshöhe von Froschsartorien, die in eine Lösung von Trichloräthylen getaucht wurden, bei gleichbleibender Reizstärke gleichmäßig absank, die Schlußfolgerung gezogen, daß die Giftwirkung eine lineare Funktion der Zeit darstelle. Diese Schlußfolgerung ist vollkommen unbegründet, da sie das allmähliche Eindringen des Giftes gänzlich unberücksichtigt läßt, das sich erst nach einer bestimmten Zeit in allen Muskelfasern bis zu der durch die Außenkonzentration bestimmten Höhe ansammeln kann. Tatsächlich fand Vernon (618, 619) in Versuchen am Schildkrötenherzen, daß nach Eintauchen in Lösungen verschiedener Alkohole die Kontraktionshöhe bis zu einem bestimmten, von der Natur des Giftes und seiner Konzentration abhängigen Niveau absinkt, sich dann aber auf diesem konstant hält. In gleicher Weise sah Storm van Leeuwen (569) in Chloroformnarkose bei Katzen die Reflexerregbarkeit auf einer bestimmten, von dem Chloroformgehalt des Blutes abhängigen Stufe konstant bleiben.

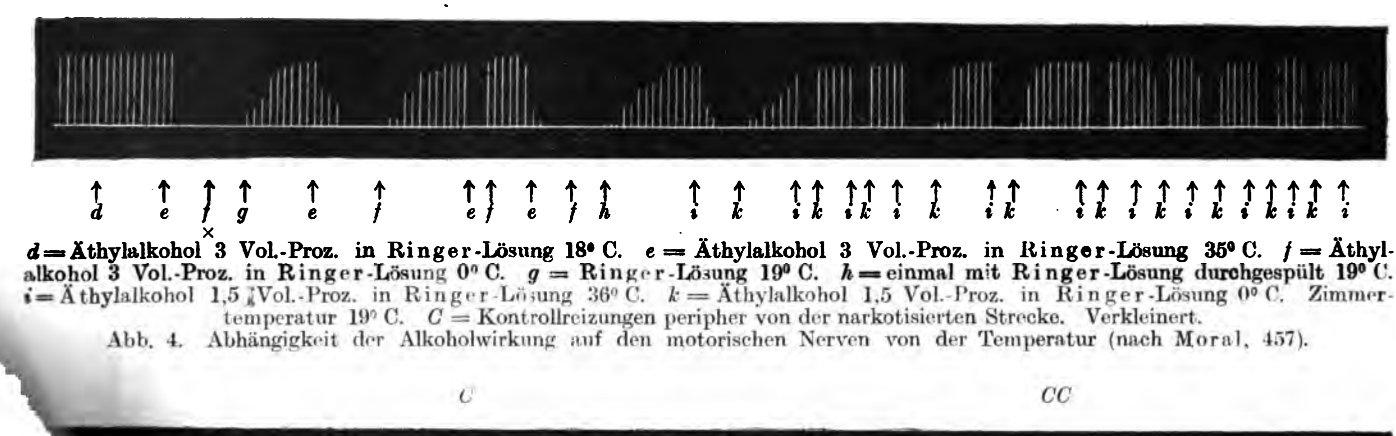
Aber auch nach Herstellung völligen Konzentrationsausgleiches kann, wie schon früher (vgl. S. 28, 146) auseinandergesetzt, eine Zunahme der Lähmung dadurch zustande kommen, daß die verschiedenen Organfunktionen, wie Atmung, Herztätigkeit, verschiedene Stoffwechselprozesse, nicht gleichmäßig beeinflußt werden, woraus eine Störung des Gesamtgetriebes des Organismus resultieren muß, die natürlich um so hochgradiger werden wird, je länger sie anhält, und so eine Wirkungsverstärkung vortäuschen kann, die mit der Wirkung des Narkotikums selbst in keinem direkten Zusammenhange steht. Auf solche Faktoren dürften die Wirkungsverstärkungen zurückzuführen sein, die Winterstein (673) an Krustazeen und Medusen feststellen konnte, ebenso wie der

erst nach Stunden, häufig sogar Tagen (!) eintretende Stillstand der Protoplasmaströmung, wie ihn Nothmann-Zuckerkandl (477) in zahlreichen Versuchen beobachtet hat. Es liegt auf der Hand, daß die Beeinflussung irgendeines für das Zustandekommen der Strömung erforderlichen Teilprozesses zu einer Störung führen muß, die schließlich über kurz oder lang einen Stillstand der Strömung nach sich ziehen wird, um so rascher natürlich, je stärker die Störung ist, je größer also die Konzentration des Narkotikums war. Die Abhängigkeit von der letzteren ist also durchaus kein Beweis für ein Vorliegen direkter narkotischer Wirkungen und berechtigt in keiner Weise zu der Schlußfolgerung, daß die Tiefe der Narkose eine Funktion der Zeit sei. Wo solche Störungen nicht auftreten, gelingt es in der Tat, die Narkose in annähernd unveränderter Stärke selbst tagelang zu erhalten, wie die Versuche von Overton (484, S. 83) mit Äthernarkose von Kaulquappen und von Krogh (342) und Winterstein (681) mit Urethannarkose von Fröschen lehren. Diese sprechen wohl überzeugend zugunsten der Auffassung, daß die narkotische Lähmung als solche in ihrer Intensität von der Zeitdauer unabhängig ist und unter sonst gleichen Umständen lediglich eine Funktion der Konzentration darstellt.

Einfluß der Temperatur. — Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor, dessen Einfluß aber möglicherweise gleichfalls zum Teil auf den der Konzentration zurückführbar erscheint, ist die Temperatur. Die ersten sehr bemerkenswerten Versuche hierüber, auf die wir wegen ihrer Bedeutung für die Lipoidtheorie später noch zurückkommen werden, hat H. H. Meyer (432) angestellt. Er fand, daß der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ für verschiedene Stoffe sich mit der Temperatur ändert, so für Salicylamid, Benzamid und Monacetin mit Erhöhung der Temperatur absinkt, für Äthylalkohol, Chloralhydrat und Aceton dagegen ansteigt. Die Änderungen der narkotischen Wirkungsstärke erfolgten nun durchaus gleichsinnig jenen des Teilungskoeffizienten. Die zur Erzielung einer vollständigen Narkose von Kaulquappen erforderlichen Minimalkonzentrationen waren bei den drei erstgenannten Stoffen bei 30° höher, bei den drei letztgenannten niedriger als bei 3°. Tiere, die bei 30° mit der Minimalkonzentration von Chloralhydrat narkotisiert worden

waren, erwachten einige Zeit nach der Abkühlung vollständig, um bei Erwärmung wieder in tiefe Narkose zu verfallen. Nimmt man mit Meyer an, daß der Teilungskoeffizient der Zellsubstanz sich in gleichem Sinne geändert habe wie der des Öls, so erklärt sich die Abhängigkeit der Wirkung von der Temperatur in diesen Versuchen einfach durch die mit der Temperaturänderung eintretende Konzentrationsänderung am Wirkungsort.

Da der Alkohol zu den Stoffen gehört, deren Teilungskoeffizient mit Erhöhung der Temperatur ansteigt, so lassen sich auch die früher im Sinne der Erstickungstheorie gedeuteten Beobachtungen Wintersteins (673), daß die Tiefe der Alkoholnarkose von Medusen, Krustazeen und Fröschen beim Erwärmen zunimmt, möglicherweise auf die nämliche Ursache zurückführen (vgl. S. 135). Das gleiche vermutet auch Zehl (699) für einen Teil seiner an Schimmelpilzen gewonnenen Ergebnisse. Er stellte für die meisten von ihm untersuchten Narkotika (darunter auch Alkohol) eine Steigerung, dagegen für Chloroform, Äther, Äthylurethan und Benzamid eine Abnahme der Giftigkeit bei Erhöhung der Temperatur fest, die möglicherweise auf Änderungen des Teilungskoeffizienten beruhen könnte, über dessen Abhängigkeit von der Temperatur jedoch nur die eben erwähnten Angaben von Meyer vorliegen. Galina (215) will in Versuchen, die allerdings der Zahl und Ausführung nach ganz unzulänglich erscheinen, bei Erhöhung der Temperatur eine Verstärkung der hemmenden Wirkung von Alkohol und eine Abschwächung derjenigen von Urethan auf die Pulsfrequenz der kontraktilen Vakuole von Vorticella beobachtet haben. Nothmann-Zuckerkandl (477), welche die Zeit untersuchte, nach welcher ein Stillstand der Protoplasmaströmung bei Vallisneria eintritt, stellte bei Erhöhung der Temperatur eine Steigerung der Wirksamkeit bei allen von ihr untersuchten Stoffen fest, darunter auch bei Monacetin, Benzamid und Salicylamid, also den drei Stoffen, bei welchen nach Meyer der Teilungskoeffizient mit zunehmender Temperatur eine Verminderung erfährt. Doch trat die Wirkungssteigerung hier bei konzentrierteren Lösungen nicht hervor, sondern nur bei solchen, die erst nach längeren Zeiträumen Hemmung verursachten und auch beim Äthylalkohol die stärkste Beeinflussung erkennen ließen. Gerade dieser Umstand aber zeigt auf das klarste, daß diese Versuche von Nothmann-Zuckerkandl, wie schon erwähnt, überhaupt gar nicht eine narkotische Lähmung zum Gegenstande haben, sondern eine durch



d = Äthylalkohol 3 Vol.-Proz. in Ringer-Lösung 18° C. e = Äthylalkohol 3 Vol.-Proz. in Ringer-Lösung 35° C. f = Äthylalkohol 3 Vol.-Proz. in Ringer-Lösung 0° C. g = Ringer-Lösung 19° C. h = einmal mit Ringer-Lösung durchgespült 19° C. i = Äthylalkohol 1,5 Vol.-Proz. in Ringer-Lösung 36° C. k = Äthylalkohol 1,5 Vol.-Proz. in Ringer-Lösung 0° C. Zimmertemperatur 19° C. C = Kontrollreizungen peripher von der narkotisierten Strecke. Verkleinert.

Abb. 4. Abhängigkeit der Alkoholwirkung auf den motorischen Nerven von der Temperatur (nach Moral, 457).

5h 17′ — 6h 10′

Salicylamid kalt gesättigt 0—2° C. g = Salicylamid kalt gesättigt 34° C. e = Ringer-Lösung 17½° C. Zimmertemperatur 17½° C. C = Kontrollreizungen peripher von der narkotisierten Strecke. Verkleinert.

Abhängigkeit der Salizylamidwirkung auf den motorischen Nerven von der Temperatur (nach Moral, 457).

die Narkotika bedingte Stoffwechselstörung, die schließlich zum Stillstand der Protoplasmaströmung führte. Da die Stoffwechselvorgänge mit Erhöhung der Temperatur eine Beschleunigung erfahren, ist es selbstverständlich, daß dies auch bei der durch die Gifte bewirkten Störung derselben der Fall war.

In völliger Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Meyer stehen jene von Moral (457), der den Einfluß der Temperatur auf die narkotische Wirkungsstärke von Äthylalkohol, Chloralhydrat, Salicylamid und Monacetin (außerdem von Novokain und Kaliumchlorid) am Froschnerven untersuchte. Er registrierte am Nerv-Muskel-Präparat die Muskelzuckungen bei elektrischer Reizung des Nerven zentral von der in narkotische Lösungen von wechselnder Temperatur eingetauchten Strecke und sah ganz entsprechend den von Meyer an Kaulquappen erzielten Resultaten bei den beiden erstgenannten Stoffen die Wirkungsstärke mit Temperaturerhöhung zu-, bei Salicylamid und Monacetin dagegen abnehmen, so daß die Leitfähigkeit des von den narkotischen Lösungen umspülten Nervenstückes durch einfachen Temperaturwechsel aufgehoben oder wiederhergestellt werden konnte, wie dies die Kurven der Fig. 4 und 5 zeigen. Novokain (und Kokain) sowie Kaliumchlorid verhielten sich wie Salicylamid.

Zu wesentlich abweichenden Resultaten hingegen gelangte Unger (611), der sowohl beim Alkohol wie bei Salicylamid und Monacetin mit Ansteigen der Temperatur eine Zunahme der Wirkungsstärke beobachtete. Die Beweiskraft der Meyerschen Versuche für die Lipoidtheorie soll erst später erörtert werden (vgl. C, IV, 5, b). Hier sei nur betont, daß es keineswegs angeht, alle durch die Temperatur bedingten Änderungen der Wirkungsstärke ohne weiteres auf solche der Verteilung und damit der Konzentration zurückzuführen, da auch die durch den Temperaturwechsel an sich erzeugten Änderungen der Erregbarkeit und der Stoffwechselvorgänge eine wichtige Rolle spielen. Wie komplizierte Verhältnisse hier vorliegen können, zeigen einige Versuche von Storm van Leeuwen und van der Made (574), welche beobachteten, daß die Reflexerregbarkeit dekapitierter Katzen die größte Resistenz gegen Chloroform bei etwa 38° aufweist und sowohl bei höherer wie bei niedererer Temperatur eine Zunahme der Empfindlichkeit zeigt. Ein ähnliches Verhalten ist auch von Unger (611) gelegentlich an Goldorfen beobachtet worden, die in einer bei mittlerer Temperatur nur wenig wirksamen Chloral-

hydratlösung sowohl bei Abkühlung wie bei Erwärmung in deutliche Narkose verfielen.

Veley und Waller (616) fanden den Temperaturkoeffizienten (Q_{10}) der Wirkung von Alkohol und Äther ungefähr = 2 und von Chloroform = 1,6, also von der Größenordnung desjenigen chemischer Reaktionen, und untersuchten nun von diesem Gesichtspunkt aus in weiteren Experimenten (617) die Abhängigkeit der Wirkung von Alkohol, Chloroform, Chinin und Aconitin von der Temperatur, um festzustellen, ob sich die von (Harcourt und) Esson (250) für die Beziehungen zwischen chemischer Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur aufgestellte Formel für diese Giftwirkung gültig erweise. Nach dieser Formel wächst das logarithmische Inkrement der durch die Temperaturerhöhung bewirkten Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit proportional dem logarithmischen Inkrement der absoluten Temperatur. Als Index verwendeten die Autoren die bei Eintauchen in die Giftlösung zur Aufhebung der Kontraktilität von Froschsartorien erforderliche Zeit, und verglichen die beobachteten mit den nach der Formel $\log L_0 - \log L_1 = m (\log T_1 - \log T_0)$ berechneten Werten, worin L_0 und L_1 die zur Erzielung der Unerregbarkeit bei der niedrigen und der höheren Temperatur erforderliche Zeit, und T_0 und T_1 die entsprechenden absoluten Temperaturen bedeuten. — Es ergab sich in der Tat eine sehr gute Übereinstimmung, wie z. B. der folgende mit n/100 Chloroformlösung angestellte Versuch zeigt:

Temperatur	Beobachtete Zeit	Berechnete Zeit (Minuten)
10	21	21
19	13	13,5
24	10,5	10,5

Dieses Resultat würde sich auch dann beobachten lassen, wenn man, um den Einfluß der Diffusion auszuschalten, das Gift zunächst bei so niedriger Temperatur einwirken läßt, daß zwar ein Eindiffundieren erfolgt, eine Wirkung aber ausbleibt, und die Muskeln erst nach erfolgtem Eindringen in wirksame Temperatur bringt. Aber ganz abgesehen davon, daß dieser Kont ollversuch nur in einem Falle mit Aconitin angestellt worden zu sein scheirt, würde die Zurückführung der narkotischen Wirkung auf eine chemische Reaktion so sehr allen übrigen Erfahrungen widersprechen, daß

man wohl trotz der zum Teil überraschend guten Übereinstimmung mit der Theorie keine weiteren Schlußfolgerungen daran knüpfen wird, solange nicht quantitative Untersuchungen über die Beeinflussung der Giftverteilung durch die Temperatur vorliegen, die uns darüber aufklären, inwieweit nicht einfach Änderungen der wirksamen Konzentrationen die Versuchsergebnisse bestimmt haben.

Jedenfalls lehren die angeführten Beobachtungen, daß vergleichende Versuche über die Wirkung verschiedener Konzentrationen nur bei der gleichen Temperatur ausgeführt werden dürfen.

Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung. — Gehen wir nunmehr zur Untersuchung der Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkung über, so begegnen wir bei Vergleichung der Wirkung verschiedener Konzentrationen den gleichen Schwierigkeiten, ein geeignetes Kriterium der Wirkungsstärke zu finden, wie sie bei Vergleichung der Wirkung verschiedener Narkotika bereits früher erörtert wurden (vgl. S. 26). Ebensowenig wie dort kann auch hier die Beobachtung der zeitlichen Verhältnisse der Narkose als ein solches Kriterium betrachtet werden. Denn auch wenn man auf Grund der obigen Darlegungen von der Voraussetzung ausgeht, daß der Grad der Narkose bei gleichbleibender Konzentration von der Zeit unabhängig ist, und ferner annimmt, daß die Menge des in die Zellen aufgenommenen Narkotikums der Konzentration im umgebenden Medium proportional ist, so braucht dies noch nicht für die Geschwindigkeit zu gelten, mit der diese Aufnahme erfolgt. Dies leuchtet wohl ohne weiteres für den Gesamtorganismus ein, bei dem die Geschwindigkeit der Giftzufuhr von einer Reihe möglicherweise in ganz ungleichem Maße beeinflußter Vorgänge, wie Atmung, Herztätigkeit u. dgl. abhängt, und daher jeder Versuch illusorisch erscheinen muß, aus der bis zum Eintritt einer bestimmten Wirkung erforderlichen Zeit ein die Beziehungen zwischen Wirkungsstärke und Konzentration regelndes „Dosierungsgesetz“ abzuleiten, wie dies Juckuff (310) unter Verwendung des Atemstillstandes junger Hunde als Kriterium zu tun versuchte. Das gleiche gilt aber infolge der durch die Diffusionsgeschwindigkeit geschaffenen Komplikation auch für die einfachsten Verhältnisse bei isolierten Organen. So fand Verzár (634) bei Untersuchung der Zeit, die zum Eintritt

der Unerregbarkeit von Froschsartorien erforderlich ist, welche in verschieden konzentrierte Alkohollösungen getaucht werden, daß die Giftigkeit nicht allmählich zunimmt, sondern von einer bestimmten Grenzkonzentration an plötzlich ansteigt, wie dies die Kurven der Abb. 6 zeigen.

Diese Beobachtungen lehren uns aber nichts Sicheres über die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration. Denn da die Diffusionsgeschwindigkeit von dem Konzentrationsgefälle abhängt, so muß schon aus diesem Grunde die zur Aufhebung der Erregbarkeit erforderliche Minimalkonzentration um so rascher erreicht werden, je größer die Außenkonzentration ist. Auf diesen Umstand hat auch Raether (506) bereits hingewiesen, der ein ganz analoges Verhalten für die erregende Wirkung des Amylalkohols auf die sensiblen Nervenendigungen in der Froschhaut beobachtete. Auch Juckuff (310) sah bei seinen Versuchen mit Hämolyse die zur Herbeiführung derselben erforderliche Zeit viel rascher abnehmen als die Konzentration der Narkotika zunahm, und glaubte aus dieser Beziehung, die er mathematisch zu formulieren suchte, ein Gesetz über die Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der Größe der Dosis ableiten zu dürfen. Aber auch hier erscheint es keineswegs statthaft, die bis zum Eintritt der Hämolyse vergehende Zeit als „Reaktionsgeschwindigkeit“ der Wirkungsstärke umgekehrt proportional zu setzen, da wir gar nicht wissen, um was für Vorgänge es sich hierbei handelt; als Maß der Reaktionsgeschwindigkeit kann nur die Menge eines Reaktionsproduktes dienen. — Auch die zahlreichen Versuche von Nothmann-Zuckerkandl (477) über den Einfluß der Konzentration verschiedener Narkotika auf die Zeitdauer, in der sie einen Stillstand der Protoplasmaströmung von Vallisneria herbeiführen, sind aus den bereits früher erörterten Gründen ohne jede theoretische Bedeutung, da sie zweifellos gar nicht die Abhängigkeit der narkotischen Wirkung von der Kon-

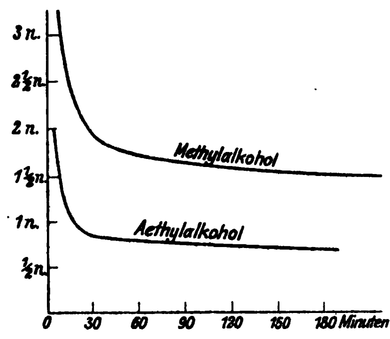


Abb. 6. Abhängigkeit der bis zum Eintritt der Unerregbarkeit von Froschsartorien erforderlichen Zeit von der Konzentration (nach Verzár, 634.)

zentration zum Ausdruck bringen, sondern die Beziehungen zwischen der Größe einer durch die Narkotika bedingten Stoffwechselstörung und der Zeit, in welcher diese zum Strömungsstillstand führt.

Zuverlässigere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Wirkungsstärke und Konzentration verschiedener Narkotika hat Vernon (618, 619) am isolierten Schildkrötenherzen angestellt. Als Maß der Wirkungsstärke verwendete er die Kontraktionshöhe, welche nach Erreichung des konstanten Niveaus (s. o.) in der betreffenden Lösung festgehalten wurde. Es ergab sich durchwegs, daß die Herabsetzung der Kontraktionshöhe nicht proportional der Konzentration erfolgt, sondern stärkere Konzentrationen im Verhältnis meist viel stärker wirken, wie z. B. die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Mittelwerte für Äther und Chloroform zeigen:

Ätherkonzentrat.	Herabsetzung auf % der ursprünglichen Kontraktionshöhe	Chloroformkonzentr.	Herabsetzung auf % der ursprünglichen Kontraktionshöhe
1 : 960	85	1 : 32000	81
1 : 480	75	1 : 16000	79
1 : 240	63	1 : 8000	67
1 : 120	33	1 : 4000	5
1 : 60	16		

Abb. 7. Abhängigkeit der Wirkung verschiedener Alkohole auf das Schildkrötenherz von der Konzentration (nach Vernon, 619).

Abb. 7 gibt eine graphische Darstellung der für verschiedene Alkohole gewonnenen Resultate. Auf der Abszisse sind die molaren Konzentrationen, auf der Ordinate die (allerdings zum Teil aus sehr divergierenden Grenzwerten berechneten) Mittelwerte der Kontraktionshöhen in Prozent der ursprünglichen eingetragen.

Gensler (216) glaubt auf Grund von Versuchen über die schlafmachende Wirkung des Neuronals, daß die Intensität der Wirkung der $\sqrt{}$ aus der Substanzmenge proportional zu sein scheine, doch sind, wie er selbst angibt, seine Versuche nicht ausreichend zur Aufstellung eines Gesetzes.

Außer diesen spärlichen Untersuchungen stehen uns nur noch einige Angaben über den Einfluß der Konzentration auf die Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit verschiedener Vorgänge durch die Narkotika zur Verfügung. Warburg (652), der den Einfluß der Konzentration auf die oxydationshemmende Wirkung verschiedener Narkotika (hauptsächlich Urethane) an Gänseerythrocyten untersuchte, beobachtete im allgemeinen Proportionalität; manchmal wuchs die Wirkung rascher als die Konzentration, nur ausnahmsweise war das umgekehrte Verhalten zu beobachten, was insofern von Bedeutung erscheint als bei Oberflächenwirkungen eine relativ stärkere Wirksamkeit kleiner Konzentrationen zu erwarten wäre.

Während Warburg Proportionalität, und Vernon sogar ein Ansteigen der Wirkung mit der Konzentration beobachtete, sah Meyerhof (438) bei Untersuchung der Invertasehemmung durch indifferente Narkotika die relative Wirksamkeit derselben bei höherer Konzentration abnehmen. Besonders deutlich war dies, wie die folgende Tabelle zeigt, beim Äthylalkohol, dessen Wirkung bei sechs verschiedenen Konzentrationen untersucht wurde:

Molare Konzentration des Alkohols	Hemmung in Prozent (Inversion einer 7,8% Rohrzuckerlösung)
0,7	14
1,4	27
2,1	36
2,8	44,5
4,1	57
6,2	71,5

Zeichnet man die Logarithmen der Konzentrationen als Abszissen und jene der Hemmungen als Ordinaten, so erhält man eine fast gerade, gegen die Abszissenachse schwach konkave Linie, wie sie bei Adsorptionen häufig vorliegt. Die Narkotika zeigen mithin hier ein Verhalten, wie es zu erwarten wäre, wenn „die Hemmung auf der Adsorption der narkotischen Substanz an der Enzymoberfläche beruht und der adsorbierten Menge proportional ist“ (S. 260). Gerade das entgegengesetzte Verhalten aber konnte Meyerhof (441) bei Untersuchung der hemmenden Wirkung der Narkotika auf den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien feststellen: Hier zeigte die Hemmungskurve eine stark konvexe Krümmung gegen die Abszissenachse, denn die Hemmung fehlte unterhalb eines gewissen Schwellenwertes vollständig und stieg dann rasch an. So hemmten z. B. 38 Millimol i-Amylalkohol gar nicht, 57 Millimol 5—18%, 74 Millimol 75—85%. Dieses Verhalten würde wieder dem von Vernon beobachteten entsprechen.

Harris und Greighton (253), die den Einfluß verschiedener Gifte (darunter auch den von Alkohol, Äther und Chloroform) auf die Wirksamkeit der aus der Leber und aus der Hirnrinde von Katzen gewonnenen Reduktase untersuchten, indem sie die zur völligen Reduktion des Oxyhämoglobins benötigte Zeit maßen, fanden die Giftwirkung innerhalb gewisser Grenzen fast unabhängig von der Konzentration, wenigstens stieg sie bei Erhöhung derselben nur sehr wenig an. So verlängerte 0,02 n und 0,001 n Äther die Reduktionszeit um den gleichen Betrag. Die normalerweise $4^1/_2$ Minuten betragende Reduktionszeit wurde verlängert durch:

0,00001	n	Chloroform	auf	7	Minuten
0,0001	„	„	„	8	„
0,001	„	„	„	9	„
0,02	„	„	„	10	„

Diese Daten würden, wie ersichtlich, wieder annähernd einer Adsorptionsisotherme mit allerdings sehr kleinem Adsorptionsexponenten entsprechen.

Im ganzen ist das bisher über diese Frage vorliegende Material in keiner Weise ausreichend, um als Ausgangspunkt irgendwelcher theoretischer Erwägungen dienen zu können, um so weniger als

für die letzteren offenbar lediglich die Kenntnis der Beziehungen maßgebend sein könnte, die zwischen der Wirkungsstärke eines Narkotikums und seiner Konzentration unmittelbar am Wirkungsorte bestehen. Diese Konzentration aber ist in keinem einzigen der vorangehenden Versuche direkt ermittelt worden, und ihre indirekte Erschließung ist nicht mit Sicherheit möglich, solange wir nicht über die Gesetze der Verteilung der Narkotika oder die Abhängigkeit ihrer Aufnahme von der Konzentration im umgebenden Medium besser als bisher orientiert sind. Wenn wir in den eben zitierten Versuchen bald Proportionalität (Blutkörperchenatmung), bald Abnahme (Rohrzuckerinversion), bald wieder Zunahme der Wirkungsstärke (Schildkrötenherztätigkeit, Atmung nitrifizierender Bakterien) mit steigender Konzentration der Narkotika im umgebenden Medium beobachtet haben, so könnten alle diese Verschiedenheiten immer noch z. B. mit der Annahme einer einfachen Proportionalität von Konzentration und Wirkung vereinbar sein, da das vorhergehende Kapitel uns in gleicher Weise Beispiele dafür geliefert hat, daß der Teilungskoeffizient zwischen Zellsubstanz und umgebenden Medium mit wechselnder Narkotikumkonzentration in letzterem konstant bleiben, abnehmen oder anwachsen kann.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß wir bisher stets nur die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration einunddesselben Narkotikums betrachtet haben. Faßt man die Narkose als eine rein physikalische Massenwirkung auf, dann wäre zu erwarten, daß alle Narkotika bei der gleichen Konzentration am Wirkungsorte auch die gleiche Wirkung entfalten. Wir sind bisher nicht in der Lage zu entscheiden, inwieweit dies der Fall ist. Die tödliche (gewichtsprozentische) Konzentration ist, wie wir gesehen haben (vgl. S. 173) nach Nicloux für den Äther im Gehirn etwa doppelt so groß als für das Chloroform, die narkotische Konzentration im Gehirn für Adalin nach Gensler (217) etwa doppelt so groß als für Neuronal. Das bedeutet noch keine Widerlegung der obigen Anschauung. Denn auch das einzelne Organ ist noch nicht der „wahre Wirkungsort“, sondern nur bestimmte Gewebs-, ja vielleicht Zellteile, und in diesen könnte die bei gleich tiefer Narkose zu beachtende Konzentration immer noch für alle Stoffe die gleiche sein.

III. Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung.

Bei der ungeheueren Mannigfaltigkeit, welche die verschiedenen Narkotika in ihrem chemischen Aufbau zeigen, erscheint es wohl für jeden, der nach einem ihnen allen gemeinsamen Wirkungsmechanismus sucht, ausgeschlossen, ihn unmittelbar in der besonderen chemischen Konstitution der Narkotika entdecken zu können. Wenn trotzdem auch heute noch die Abhängigkeit, in der innerhalb der verschiedenen Gruppen die Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe von der Struktur derselben zu stehen scheint, unser Interesse in hohem Maße fesselt, so ist dies aus dem indirekten Grunde der Fall, daß wir durch Zusammenhalten dieser Abhängigkeit mit den Beziehungen, die zwischen der Konstitution und gewissen allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie Wasser- oder Fettlöslichkeit, Oberflächenaktivität usw., bestehen, wichtige Fingerzeige erhalten können, in welcher Richtung wir diesen allgemeinen Wirkungsmechanismus zu suchen haben.

1. Gesetz der homologen Reihen.

Die allgemeinste und wichtigste Beziehung zwischen Konstitution und Wirkungsstärke ist die Zunahme der letzteren mit der Zahl der C-Atome innerhalb der homologen Reihen. Dieses Gesetz der homologen Reihen ist zuerst im Jahre 1869 von Richardson (515) für die Alkohole aufgestellt und seitdem in einer kaum mehr zu übersehenden Zahl von Experimenten für diese und auch für andere Gruppen von Substanzen bestätigt worden. Bezüglich der Alkohole findet sich die älteste Literatur bei Stenberg (568) zusammengestellt. Was zunächst die allgemein narkotischen (bzw. toxischen) Wirkungen der Alkohole auf das Zentralnervensystem anlangt, so ergaben eine Bestätigung des Richardsonschen Gesetzes unter anderem: Versuche von Rabuteau (503) an Fröschen, von Dujardin-Beaumetz und Audigé (159, 160), sowie von Baer (18) an Hunden bei subkutaner und intrastomachaler Applikation, von Schneegans und v. Mering (543) an Kaninchen (per os), von Joffroy und Servaux (303) an Kaninchen bei intravenöser Injektion, von Picaud (491), Bradbury (89, mit Marshall), sowie von Cololian (131) und Lesieur (362) an Fischen, von Overton (484) und Vernon (624) an Kaulquappen, von Loeb (382) an Daphnien. Eine Ausnahme von dem Gesetz schien der Methylalkohol zu machen, dessen (ja auch von den gelegentlichen Massenvergiftungen beim

Menschen wohl bekannte) Toxizität größer gefunden wurde als die des nächsthöheren (Äthyl-) Alkohols. Diese Ausnahme ist jedoch nur eine scheinbare. Wie Pohl (494) gezeigt hat, wird der Methylalkohol längere Zeit im Körper zurückgehalten, ehe er der Oxydation und Ausscheidung verfällt (vgl. auch Loewy und von der Heide, 396). Hierdurch sowie durch die nicht seltenen Verunreinigungen, deren giftigkeitsteigernde Wirkung bereits von Dujardin-Beaumetz und Audigé (159) festgestellt wurde, kann eine stärkere Giftigkeit vorgetäuscht werden, die in einwandfreien Versuchen an niederen Tieren und isolierten Organen nicht zu beobachten ist. (Eine wirkliche Ausnahme würden nach Meyerhof (442) die nitritbildenden Bakterien darstellen, deren Atmung durch Methylalkohol bedeutend stärker gehemmt wird als durch Äthylalkohol; doch dürften hier spezifische chemische Vorgänge mit im Spiele sein.) Nur scheinbar ist auch die von Dujardin-Beaumetz (161) und Audigé festgestellte Abweichung von dem Gesetz, welche die höheren Glieder der Reihe betrifft und, wie die Autoren selbst bereits gefunden haben, einfach auf der geringen Löslichkeit und Resorbierbarkeit dieser Stoffe beruht, die daher an dem Orte ihrer Wirkung nur in sehr viel geringerer Konzentration vorhanden sind.

Am peripheren Nervensystem ist die Gültigkeit des Gesetzes der homologen Reihen von Efron (167) und von Breyer (93) für den motorischen Froschnerven erwiesen worden, bei welchem mit der Länge der C-Kette das anfängliche Erregungsstadium ab- und die lähmende Wirkung zunimmt. Ebenso hat sich das Gesetz für die sensiblen Nerven als gültig erwiesen, und zwar, wie die Versuche von Raether (506) gezeigt haben, sowohl hinsichtlich der lähmenden Wirkung auf den Nervenstamm (Aufhebung der Leitfähigkeit des freigelegten Froschischiadikus), wie hinsichtlich der erregenden Wirkung auf die Nervenendigungen (Auslösung einer Reflexbewegung beim Auftropfen auf die Froschhaut, des Lidreflexes beim Auftropfen auf die Cornea des Frosches). Das gleiche hat sich auch für die sensiblen Nerven des Menschen ergeben, wie Grützner (233) für die schmerzerregende Wirkung, Haycraft, Passy (vgl. Zwaardemaker, 702, S. 238), Raether (506) und Hallenberg (239) für die Auslösung von Geruchs- und Geschmacksempfindungen erwiesen haben.

Im Bereiche des Muskelsystems wurde das Anwachsen der lähmenden Wirkungen mit der Länge der C-Kette bei Alkoholen

am quergestreiften Froschmuskel von Blumenthal (80), Verzár (634) und Choquard (126), für das Kaltblüterherz von Dold (153), Vernon (619) und Choquard (126), für das Säugetierherz von Kuno (346), von letzterem (347) auch für die glatte Darmmuskulatur des Kaninchens festgestellt. Wie beim motorischen Nerven, so ist auch hier die erregende Wirkung sehr schwacher Konzentrationen dem gleichen Gesetz unterworfen, indem sie umgekehrt wie die lähmende mit dem Aufsteigen in der homologen Reihe abnimmt. Dies wurde für die Steigerung der Erregbarkeit der Froschmuskeln von Blumenthal, für das Froschherz von Dold, für den Darm von Kuno nachgewiesen, während andererseits die bei flüchtiger Einwirkung von Alkoholen zu beobachtende kontraktionserregende Wirkung wieder in der homologen Reihe ansteigt (Kemp und Waller, 317, Schwenker, 554).

Des weiteren ergab sich die Gültigkeit des Gesetzes der homologen Reihen unter anderem für die lähmende Wirkung der Alkohole auf das Flimmerepithel (Breyer, 93), auf die Protoplasmaströmung in Pflanzen (Nothmann-Zuckerkandl, 477), auf die Pulsationen der kontraktilen Vakuolen von Vorticellen (Galina, 215); ferner für die Entwicklungshemmung von Seeigeleiern (Fühner, 198, 199, 207, Loeb und Wasteneys, 385), Bakterien (Wirgin, 688), Schimmelpilzen (Zehl, 699), Hefezellen Kisch, (320, Warburg und Wiesel, 658), für die Unterdrückung der Fortpflanzung von Rotiferen (Whitney, 665), für die Umwandlung von negativem in positiven Heliotropismus von Krustazeen (Loeb, 382). Auch die cytolytischen Wirkungen der Alkohole folgen der gleichen Gesetzmäßigkeit, wie die Untersuchungen über Hämolyse von Wirgin (688), Fühner und Neubauer (208), Vandevelde (614), über die Permeabilitätssteigerung bei Funduluseiern von Loeb (383), über Exosmose von Tannin (Czapek, 141) und Invertin (Kisch, 320) aus Pflanzenzellen ergeben haben.

Von besonderem Interesse ist, daß auch die einzelnen Stoffwechselprozesse und enzymatischen Vorgänge in der gleichen Reihenfolge durch die Narkotika gehemmt werden, und zwar nicht bloß in der lebenden Zelle, sondern auch in den aus dieser gewonnenen unorganisierten Substraten. So wird die Gärung nicht bloß in den lebenden Hefezellen entsprechend dem Gesetz der homologen Reihen gehemmt (Regnard, 513, Yabe, 696, Kisch, 320), sondern, wie die Untersuchungen von

Warburg und Wiesel (658) und von Dorner (154) ergeben haben, auch die Gärung durch die abgetötete und lipoidfreie Acetondauerhefe sowie im Hefepreßsaft, wenn auch hier erst bei höheren Konzentrationen. Das nämliche gilt auch für die Gewebsatmung, die nicht bloß in den intakten Zellen, z. B. Vogelbluterythrocyten (Warburg, 646), Seeigeleiern (Warburg, 647), Bakterien (Warburg und Wiesel, 658), Gewebszellen höherer Tiere (Usui, 612), sondern auch in abgetöteten Bakterien (Meyerhof, 443), im Saft zerriebener Seeigeleier (Meyerhof, 438) und in den aus zerriebenen Leberzellen gewonnenen Körnchensuspensionen, sowie in den wäßrigen Extrakten der Leber (Warburg, 655) nach der gleichen Regel gehemmt wird, und zwar nach Zerstörung der Struktur wiederum erst bei stärkeren Konzentrationen. Auch die durch Methylenblau hervorgerufene Steigerung der Atmung eines durch längere Zeit erhitzten „Acetonpulvers" von Staphylokokken („Methylenblauatmung") wird durch die Narkotika der Regel gemäß gehemmt (Meyerhof, 443). — Für Verdauungsenzyme ist die Gültigkeit des Richardsonschen Gesetzes bereits von Linossier (379) und neuerdings von Chapmann (122) und Meyerhof (438) erwiesen worden, für die Hemmung, bzw. Zerstörung von Gewebsoxydasen von Vernon (621 bis 623, 625), sowie von Batelli und Stern (33, 35). Auch die mit diesen Enzymhemmungen möglicherweise in Zusammenhang stehende Fähigkeit der Narkotika eiweißfällend zu wirken, gehorcht, wie schon Spiro (562) gezeigt hat und neuerdings besonders von Batelli und Stern (33, 35) untersucht wurde, dem gleichen Gesetz, ebenso die Fähigkeit der Alkohole verschiedene bakterielle Hämolysine zu binden (Walbaum, 639); ja selbst bei einfachen chemischen Katalysen, die mit dem Lebensprozeß in gar keinem Zusammenhang stehen, wie bei der Verbrennung von Oxalsäure an Blutkohle (Warburg, 654) oder der Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch kolloidales Platin (Meyerhof, 439) folgt die hemmende Wirkung, welche die Narkotika auf sie ausüben, dem Gesetz der homologen Reihen.

Dieses erstreckt sich keineswegs bloß auf die Alkohole, für die allerdings die größte Zahl von Untersuchungen vorliegt, sondern auf alle Gruppen indifferenter Narkotika, d. h. solcher, die nicht, wie z. B. die Aldehyde (vgl. Warburg, 648, 649) besondere Wirkungen durch reaktionsfähige Atomgruppen entfalten. So beziehen sich zahlreiche von den im Vorangehenden zitierten

Untersuchungen auch auf Ester (insbesondere die Urethane) und Ketone, so z. B. Versuche von Overton über Narkose von Kaulquappen, von Nothmann-Zuckerkandl über Hemmung von Protoplasmaströmung, von Führer und Neubauer über Hämolyse, von Vernon, Batelli und Stern, Chapmann, Meyerhof über Hemmung von Fermentwirkungen, von Warburg und seinen Mitarbeitern über Hemmung von Oxydationsprozessen und einfachen Katalysen.

Die Feststellung, daß die durch das Richardsonsche Gesetz bestimmte Reihenfolge der Wirkungsstärken der Narkotika nicht auf „vitale" Erscheinungen beschränkt und nicht an eine bestimmte morphologische oder physikalisch-chemische Struktur, ja nicht einmal an das Vorhandensein eines organisierten Substrates oder auch nur bestimmter für den Organismus charakteristischer Verbindungen gebunden ist, stellt zweifellos eine der theoretisch bedeutungsvollsten Entdeckungen dar, an der keine Theorie der Narkose vorübergehen darf, und auf die wir in der Folge daher noch mehrfach zurückkommen werden. Auch die Erörterung der quantitativen Verhältnisse der Wirkungssteigerung mit Zunahme der C-Kette sollen uns erst später beschäftigen, wenn wir die Versuche zu ihrer Erklärung abhandeln werden.

2. Gesetz der verzweigten Ketten.

Außer der Zunahme der Wirkungsstärke mit der Zahl der C-Atome scheint eine allgemeinere Gesetzmäßigkeit darin zu bestehen, daß bei isomeren Verbindungen die verzweigte Kette eine geringere lähmende Wirkung besitzt, und zwar eine um so geringere, je stärker sie verzweigt ist. Diese Tatsache ist schon 1885 von Efron (167) festgestellt worden, der beobachtete, daß i-Propylalkohol in schwachen Lösungen stärker erregend und in höheren Konzentrationen schwächer lähmend wirkt als n-Propylalkohol und daß tertiärer Butylalkohol schwächer lähmend wirkt als i-Butylalkohol. Sehr deutlich hat Overton (484, S. 101) diese Gesetzmäßigkeit für die Narkose von Kaulquappen feststellen können, bei denen die minimal narkotische Konzentration für n-Propylalkohol: 0,11, für i-Propylalkohol: 0,13, für n-Butylalkohol: 0,038, für i-Butylalkohol: 0,045 und für tertiären Butylalkohol: 0,13 Mol. p. L. betrug. Die analoge Beobach-

tung machte **Führer** (199) für die entwicklungshemmende Wirkung einwertiger Alkohole auf Seeigeleier, sowie **Kemp** (316) für die Herabsetzung der faradischen Erregbarkeit beim Froschsartorius, wo sich für die Butylalkohole die folgende Reihenfolge der Wirkungsstärken ergab: 1. n-primär, 2. i-primär, 3. sekundär, 4. tertiär. Die gleiche Reihenfolge beobachtete **Vernon** (619) für die Herabsetzung der Kontraktionshöhe des Schildkrötenherzens, wie die folgende Tabelle zeigt, welche angibt, auf wieviel Prozent der ursprünglichen Höhe die Kontraktionen unter dem Einfluß der verschiedenen Alkohole im Mittel herabgesetzt wurden:

Konzentration des Alkohols	Butyl- $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2OH$	i-Butyl- $(CH_3)_2.CH.CH_2OH$	sek.-Butyl- $CH_3.CH_2.CHOH.CH_3$	tert.-Butyl- $(CH_3)_3COH$
n/64	84	91	93	—
n/32	63	74	65	93
n/16	18	25	52	77
n/4	—	—	19	56

Vernon fand auch den tertiären Amylalkohol $CH_3.CH_2.C(CH_3)_2OH$ weniger wirksam als den Gärungsamylalkohol (der ein Gemisch von $(CH_3)_2CH.CH_2.CH_2OH$ und $\genfrac{}{}{0pt}{}{C_2H_5}{CH_3}\!>\!CH.CH_2OH$ darstellt), dagegen auffälligerweise den i-Propylalkohol etwas stärker wirksam als den Propylalkohol.

In teilweisem Gegensatz zu diesen Befunden würden allerdings die älteren Angaben von **Schneegans** und v. **Mering** (543) stehen, nach denen bei Kaninchen die primären Alkohole weniger narkotisch wirken als die sekundären und diese weniger als die tertiären, sowie die neueren Beobachtungen von **Eeckhout** (166), daß bei Fischen von den bromsubstituierten Harnstoffderivaten der drei Valeriansäuren die Verbindungen mit einem tertiären C-Atom die am stärksten und die mit einem primären C-Atom die am schwächsten wirksamen sind. Wir werden auf die letzteren Beobachtungen noch später zurückkommen.

Sehr bemerkenswert ist, daß ebenso wie das Gesetz der homologen Reihen auch das Gesetz der verzweigten Ketten sich für einen so einfachen Vorgang wie die **Eiweißkoagulation** bestätigt, denn nach den Angaben von **Spiro** (562) ist die eiweißfällende Wirkung des i-Propylalkohols schwächer als die des

Propylalkohols und die des i-Butylalkohols schwächer als die des Butylalkohols.

Anhangsweise sei erwähnt, daß J. Loeb (381) auch für die membranbildende Wirkung der organischen Säuren bei der künstlichen Parthenogenese sowohl das Gesetz der homologen Reihen wie das Verzweigungsgesetz gültig fand.

3. Einfluß des Cl- und des C_2H_5-Radikals.

Von sonstigen Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkungsstärke seien hier nur noch zwei hervorgehoben, nämlich der Einfluß, den der Eintritt des Chloratoms und derjenige des Äthylradikals auf die narkotische Wirkungskraft ausübt.

Binz, der den Halogenen an sich eine narkotische Wirkung zusprach (76), glaubte, daß auch die narkotische Wirkung der Halogen- und speziell der Chlorsubstitutionsprodukte der Kohlenwasserstoffe auf die Anwesenheit des Halogenatoms zurückzuführen sei. Er gibt an (77), daß in der Reihe: CH_4, CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, CCl_4 das chlorfreie Sumpfgas wirkungslos sei und in den Chlorsubstitutionsprodukten die narkotische Kraft mit der Zahl der Chloratome zunehme. Ebenso würde das Chloral viel stärker narkotisch wirken als der Acetaldehyd, und das Chloräthylen stärker als das Äthylen. Sein Schüler Schulz (550, 552) zeigte in Gemeinschaft mit Mayer, daß die Oxalbasen Oxaläthylin und -methylin starke erregende Wirkungen ausüben, während der Eintritt des Chlors in das Molekül diese erregende Wirkung beseitigt und statt dessen eine narkotische hervorruft.

In der gleichen Weise kamen auch Marshall und Heath (425, daselbst auch die ältere Literatur über die Wirkung von Chlorsubstitutionsprodukten) auf Grund ihrer Versuche zu dem Ergebnis, daß in den Chlorderivaten des Glycerins:

$$\begin{array}{lll} CH_2OH & CH_2Cl & CH_2Cl \\ \dot{C}HOH, & \dot{C}HOH \text{ und } & \dot{C}HCl \\ \dot{C}H_2Cl & \dot{C}H_2Cl & \dot{C}H_2Cl \end{array}$$

die allgemein narkotische Wirkung ebenso wie die lähmende Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur, auf das Herz und die glatte Muskulatur der Gefäße mit der Zahl der Chloratome ansteige. Eine Zunahme der Wirkungskraft mit dem Chlorgehalt war bei den Chlorhydrinen auch von Bucholz (98) bereits beobachtet worden.

Der Annahme einer allgemeineren Gesetzmäßigkeit stehen jedoch die Angaben von Kionka (318) entgegen, daß der Acetaldehyd gewichtsprozentisch bedeutend stärker, molar annähernd ebenso stark lähmend wirke wie das Chloralhydrat, und unter den Chlorsubstitutionsprodukten des Methans das Chloroform nicht bloß viel stärker als Methylchlorid, sondern auch stärker als Tetrachlormethan, so daß nicht das Chloratom als solches, sondern höchstens die dadurch bedingte Änderung des physikalisch-chemischen Verhaltens die Verstärkung der narkotischen Kraft bestimmen könne.

Baumann und Kast (39) machten die Beobachtung, daß die narkotische Wirkungskraft der einzelnen Disulfone durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt werde. So ist die Verbindung $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2CH_3}{CO_2CH_3}$ ganz unwirksam; die Verbindung $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2CH_3}{SO_2CH_3}$ ist nur halb so giftig wie die Verbindung $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ (Sulfonal); dieses ist fast genau so giftig wie die die gleiche Zahl von Äthylgruppen in anderer Stellung enthaltende Verbindung $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2CH_3}{SO_2CH_3}$ und wieder nur halb so giftig wie $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ (Tetronal), das wieder giftiger ist als das bloß drei Äthylgruppen enthaltende Trional $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$.

Diehl (151) konnte diese Angaben in Versuchen an Kaulquappen hinsichtlich der Zunahme der Wirksamkeit mit der Zahl der Äthylgruppen bestätigen, fand jedoch keineswegs Proportionalität zwischen beiden (völlige Narkose wurde erzeugt durch: 0,667 n/100 Sulfonal, 0,200 n/100 Trional und 0,130 n/100 Tetronal) und meint daher, daß die Äthylgruppe nicht direkt an der narkotischen Wirkung beteiligt sei, zumal auch Substanzen, die nur CH_3-Gruppen enthalten, sich wirksam erwiesen.

Auch Schneegans und v. Mering (543) konnten in Versuchen an Hunden den Einfluß des Äthylradikals auf die narkotische Wirksamkeit feststellen und fanden, daß diese bei den tertiären Alkoholen mit der Zahl der Äthylgruppen ansteigt, die

mit dem tertiären C-Atom verbunden sind; das gleiche ergab sich für die mit einem tertiären Alkoholradikal verbundenen substituierten Harnstoffe sowie für die Pinakone.

So wirkten: $(CH_3)_3C.OH$ am schwächsten, $(CH_3)_2(C_2H_5)C.OH$ stärker, $(C_2H_5)_3C.OH$ am stärksten;

ebenso: R (Harnstoff) $-C(CH_3)_3$ am schwächsten, $R-C(C_2H_5)(CH_3)_2$ stärker, $R-C(C_2H_5)_3$ am stärksten;

ebenso:

$$\frac{CH_3}{CH_3}{>}C(OH)-C(OH){<}\frac{CH_3}{CH_3} \qquad \frac{CH_3}{C_2H_5}{>}C(OH)-C(OH){<}\frac{CH_3}{C_2H_5}$$

(Methylpinakon) am schwächsten, (Methyl-Äthylpinakon) stärker,

$$\frac{C_2H_5}{C_2H_5}{>}C(OH)-C(OH){<}\frac{C_2H_5}{C_2H_5}$$

(Äthylpinakon) am stärksten.

Es ist wohl überflüssig zu betonen, daß auch in allen diesen Fällen heute niemand mehr an eine direkte Beziehung der Konstitution zu der narkotischen Wirkungsstärke glauben wird, sondern, wie schon eingangs erwähnt, der Einfluß bestimmter Atomgruppen nur in der Weise denkbar erscheint, daß durch ihren Eintritt jene allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Verbindungen eine Änderung erfahren, die wir für den Mechanismus der narkotischen Wirkung überhaupt verantwortlich machen müssen. Welche Eigenschaften dies sein können, haben wir nun im folgenden näher zu untersuchen.

IV. Beziehungen zwischen der Wirkungskraft der Narkotika und ihrer Löslichkeit in Wasser und Fettsubstanzen. Lipoidtheorie der Narkose.

1. Vorläufer der Lipoidtheorie.

Schon im Jahre 1847, also kurz nach Einführung der Narkose in die praktische Medizin haben v. Bibra und Harleß (67) die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung gelenkt, die dem Lösungsvermögen der Narkotika für Fette zukommen könnte. Sie glaubten auf Grund ihrer Analysen des „Fettgehaltes" der Leber und des

Gehirns normaler und mit Äther narkotisierter Tiere (Kaninchen, Katzen, Ratten, Tauben; besonders deutlich bei Katzen), die heute wohl mit Sicherheit als irrig zu bezeichnende Schlußfolgerung ableiten zu können, daß in der Narkose eine Fettverarmung des Gehirns und eine Fettanreicherung der Leber stattfinde, daß also die „Gehirnfette" in die Leber geschafft würden (S. 149), und kamen so zu der Theorie, daß die Narkose in einer Lösung und Fortschaffung von Fett aus dem Nervensystem bestehe (S. 157 f.).

Eine ganz analoge Vorstellung wurde später von Hermann (265) geäußert, auf Grund der Beobachtung, daß alle anästhesierend wirkenden Stoffe die gemeinsame Eigenschaft hätten, auf rote Blutkörperchen auflösend zu wirken. Der Zusammenhang hiermit würde darin bestehen, daß Blutkörperchen und nervöse Apparate (zufällig) einen gemeinsamen Bestandteil hätten, durch dessen Auflösung die dadurch freilich noch nicht erklärte Wirkung der Narkotika bedingt werde. Diesen gemeinsamen Angriffspunkt suchte er zuerst in dem Protagon, später (266) überhaupt in den gegenwärtig als Lipoide bezeichneten Substanzen (Lecithine, Cholesterin) und den Fetten, für welche viele Narkotika Lösungsmittel darstellen.

Obwohl diese „Auslaugungstheorie" noch in neuester Zeit wieder von Reicher (514) vertreten wurde, auf Grund der Beobachtung, daß nach protrahierten Narkosen eine bedeutende Vermehrung des Petrolätherextraktes im Blute bis zur dreifachen Menge gegenüber der Norm (Lipämie), sowie ein beträchtliches Ansteigen des Lecithingehaltes nachweisbar sei (bezüglich der Änderungen des Fettgehaltes des Blutes vgl. auch Bloor, 79 und Berczeller, 46a), liegt doch ihre Unhaltbarkeit so sehr auf der Hand, daß es sich kaum lohnt, viele Worte darüber zu verlieren, zumal sie bis zu einem gewissen Grade bereits von ihren Schöpfern erkannt wurde. Denn schon v. Bibra und Harleß beobachteten, daß Frösche auch ohne Zirkulation sich von der Narkose erholen können, unter Bedingungen also, unter denen jede Zurückführung der etwa gelösten Fettstoffe unmöglich ist, und schlossen daraus, daß diese Fettlösung nicht die alleinige Ursache der Narkose sein könne; diese würde ihrer sehr bemerkenswerten Auffassung nach nebenbei auch darauf beruhen, daß durch den eindringenden Äther „das Fett in ein anderes Verhältnis zum Eiweiß und Wasser gesetzt werde, mit dem es im normalen Zustand verbunden ist, so daß

dadurch schon die Bedingungen gestört werden, unter denen allein die Nerven wirksam sein können“ (S. 155).

Während die genannten Autoren in dem Lösungsvermögen der Narkotika für Fette das für die Narkose maßgebende Moment erblickten, ist es das Verdienst von Pohl (493), auf Grund der von ihm beobachteten und auf den Gehalt an Lipoidsubstanzen zurückgeführten Speicherung des Chloroforms in den Blutkörperchen und im Gehirn (vgl. S. 169) als erster, wenn auch mit aller Reserve, auf die mögliche Bedeutung der Löslichkeit der Narkotika in den Fettsubstanzen und die dadurch bedingte Verteilung der Narkotika im tierischen Organismus hingewiesen zu haben.

Waren durch diese Untersuchungen Beziehungen zwischen den Narkoticis und den fettartigen Gewebsbestandteilen hergestellt, so haben andererseits Richet (516) und sein Schüler Houdaille (286) auf Grund ihrer Versuche die Regel aufgestellt, daß die Giftigkeit der Narkotika sich in umgekehrtem Sinne ändere wie ihre Wasserlöslichkeit, denn sie beobachteten, daß die Werte der toxischen Dosen und der Wasserlöslichkeit von Äthylalkohol, Äther, Urethan, Paraldehyd, Amylalkohol, Acetophenon, Absinthessenz u. a. die gleiche Reihenfolge aufweisen. Diese Gesetzmäßigkeit trifft, wie wir sehen werden, zwar innerhalb gewisser Grenzen zu, besitzt aber keine allgemeine Gültigkeit, wie bereits von Dunzelt (163) gezeigt wurde, der z. B. das in Wasser leicht lösliche Bromalhydrat stark, das in Wasser schwerer lösliche Methylurethan dagegen nur wenig narkotisch wirksam fand.

Hatten v. Bibra und Harleß auf die durch das Eindringen der Narkotika bedingte Störung in dem Verhältnis der Fette zu den übrigen Zellbestandteilen hingewiesen, so bildete die Annahme einer durch das Eindringen der Narkotika bedingten Änderung des normalen Wassergehaltes der Zelle die Grundlage der von Dubois (157, 158) aufgestellten Deshydratationstheorie der Narkose. Dubois beobachtete (1884), daß Pflanzen (Echeveria glabra) unter dem Einfluß von Dämpfen von Chloroform und ebenso, wenn auch viel langsamer, solchen von Äther und Alkohol einen deutlichen Wasserverlust erfahren, der in dem Austritt von Wassertröpfchen zum Ausdruck kommt. An Stelle des ausgeschiedenen Wassers würde eine viel geringere Menge des Narkotikums aufgenommen. Diese Wasserentziehung würde nach Ansicht des Verfassers genügen, um in ähnlicher Weise wie das bei Aus-

trocknung an verschiedenen Organismen zu beobachtende „latente Leben" auch die Erscheinungen der Narkose zu erklären. So würde durch die Narkose bei getrockneten Samen die Aufnahme von Wasser und damit das Keimen verhindert, ohne daß die Keimfähigkeit verloren ginge. Zur Erklärung des Mechanismus der Wasserverdrängung zog Dubois eine ganz analoge von Graham an mineralischen Kolloiden beobachtete Erscheinung heran: Durch wiederholtes Eintauchen von wäßriger Kieselsäuregelatine in absoluten Alkohol läßt sich das Hydrogel in ein „Alkohologel" und in der gleichen Weise auch in ein „Ätherogel" verwandeln, durch allmählichen Ersatz des Wassers durch Alkohol oder Äther, der ohne merkliche Veränderung des Aussehens und des Volumens vor sich geht, wie denn auch bei den tierischen Geweben die Narkose keine sichtbaren Veränderungen hervorruft. Der ganze Vorgang steht in reversibler Weise unter dem Einfluß der Massenwirkung, denn in große Wassermengen zurückgebracht, wird der Alkohol oder Äther des Gels wieder durch Wasser ersetzt. Dubois erwähnt auch, daß infolge einer noch unbekannten Eigenschaft Chloroformdampf, den man auf Hühnereier einwirken läßt, das Eiweiß durchdringend sich hauptsächlich im Eigelb ansammelt, und daß die Annahme eines analogen Verhaltens des Nervensystems die Erscheinungen der Narkose bei höheren Tieren zu erklären vermöge.

Stefanowska (567) sah bei Zusatz einiger Tropfen von gesättigtem Äther- oder Chloroform-Wasser oder verdünntem Alkohol bei Vorticella microstoma neben der normalerweise vorhandenen kontraktilen Vakuole an verschiedenen Stellen des Körpers mehrere (2—10) neue, nicht kontraktile Vakuolen auftreten, die die Verfasserin, der Theorie Dubois folgend, auf eine Wasserentziehung aus dem Protoplasma zurückführt. Daß die Vakuolenflüssigkeit nicht von außen stammt, würde sich daraus ergeben, daß bei schwacher Narkose, wenn die Bewegungen nur verlangsamt sind, diese Vakuolen nicht auftreten, während die kontraktile Vakuole lebhafter arbeitet als in der Norm und das Volumen der Vorticelle sich rasch (innerhalb einer halben Stunde oft um ein Drittel oder sogar die Hälfte) verkleinert.

Im Sinne der Duboisschen Deshydrationstheorie versuchte auch neuerdings Guignard (235) die von Mirande (448) gemachte Beobachtung zu erklären, daß Substanzen, wie Chloroform, Äther und andere, bei Blausäureverbindungen enthaltenden Pflanzen eine Entwicklung von Blausäure veranlassen. Dies würde dadurch

zustande kommen, daß die mit Plasmolyse verbundene Wasseraustreibung durch die Narkotika die Glukoside mitextrahiere, wodurch diese in Kontakt mit besonderen Zellen kämen, die die zu ihrer Spaltung dienenden Fermente enthalten (vgl. hierzu auch H. E. und E. F. Armstrong, 16). Die gleiche Wirkung würde sich auch durch Gefrieren der Pflanzen erzielen lassen, wie denn auch Dubois die Wirkung der Kälte mit jener der Narkotika analogisiert, indem die erstere gleichfalls eine Abtrennung des Wassers aus dem Protoplasma herbeiführe und, wie bekannt, ebenfalls anästhesierend wirke.

Dubois' Theorie ist, soweit sie das Wesen der Narkose in einer Art Austrocknung durch Wasserverarmung sucht, zweifellos gänzlich irrig. Die Erscheinung des Wasseraustritts aus Pflanzen ist, wie Overton (484) ausführt und auch Johannsen (305) bestätigt, nur bei tödlichen Narkotikumdosen zu beobachten und jedenfalls entsprechend der von ersterem gegebenen Erklärung die sekundäre Folge eines durch die Schädigung bedingten Durchlässigwerdens der Plasmahaut; diese läßt nunmehr die im Zellsaft gelösten Bestandteile hindurchtreten, die normalerweise den Zellturgor durch ihren osmotischen Druck erhalten, bei dessen Absinken das Auspressen des Wassers erfolgt. Allein die physikalisch-chemischen Vorstellungen von Dubois, daß Wasser und Narkotika entsprechend ihren wirksamen Massen eine Art Wettstreit um das Protoplasma eingehen, und daß die Narkotika einfach durch ihr Eindringen eine Störung des normalen Mischungs- und Lösungsverhältnisses der Zellbestandteile bewirken, erscheint, wie H. H. Meyer (431) hervorhebt, in hohem Maße bemerkenswert.

2. Theorie von Meyer und Overton.

Die im vorangehenden zusammengestellten Beobachtungen und Gedanken bilden die Vorläufer der „Lipoidtheorie der Narkose", die fast gleichzeitig und unabhängig von H. H. Meyer und E. Overton aufgestellt wurde.

Den Ausgangspunkt der Theorie bildete wohl die Erkenntnis, daß die gleichartige Wirkung einer so großen Zahl ganz verschiedenartiger Substanzen nicht auf der besonderen chemischen Beschaffenheit, sondern nur auf einer allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaft derselben beruhen könne, als deren auffälligste die „Fettlöslichkeit" erschien. Schon im Jahre 1895 zeigte Meyers Schüler Bucholz (98), daß eine Reihe fettlöslicher Substanzen,

wie Chlorhydrine, Acetine, Glycerinäther, Säureamide, eine narkotische Wirkung besitzen, und daß von den letzteren nur der in Fett unlösliche Formamid nicht narkotisch wirkt. Im Jahre 1899 faßte dann Meyer (431) seine Theorie in drei Hauptthesen zusammen: 1. daß alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, welche für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, narkotisch wirken müßten, 2. daß diese Wirkung an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müsse, in deren Aufbau solche Stoffe vorwalten und besonders wichtige Funktionen besitzen, in erster Linie also in den Nervenzellen, und 3. daß die Wirkungsstärke von dem Teilungskoeffizienten abhängen müsse, der die Verteilung dieser Stoffe in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt. Zum Beweis für die Richtigkeit der ersten These verweist Meyer auf die narkotische Wirkungskraft der im vorangehenden erwähnten, nicht zu den eigentlichen Narkoticis gezählten Stoffe; die Richtigkeit der zweiten These, die vorzugsweise Wirksamkeit der Narkotika auf das Nervensystem, sei bekannt, und den Nachweis des Zutreffens der dritten These erbringen Untersuchungen von Baum (37), welche ergeben, daß für eine ganze Anzahl narkotisch wirkender Stoffe die (zum Teil bereits von Diehl, 151, Bucholz, 98 und Dunzelt, 163, bestimmte) Wirkungsstärke, gemessen an der zur Erzielung von Narkose bei Kaulquappen erforderlichen Konzentration, und der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Olivenöl sich im allgemeinen im gleichen Sinne ändern, wie dies die folgende Tabelle zeigt:

Substanz	Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$	Schwellenwert der narkotischen Dosis in Mol. p. L.
Trional	4,46	0,0018
Tetronal	4,04	0,0013
Butylchloralhydrat .	1,59	0,0020
Sulfonal	1,11	0,0060
Bromalhydrat . . .	0,66	0,0020
Triacetin	0,30	0,010
Diacetin	0,23	0,015
Chloralhydrat . . .	0,22	0,020
Äthylurethan . . .	0,14	0,040
Monacetin	0,06	0,050
Metylurethan . . .	0,04	0,40

Auch die früher erörterten Beobachtungen von Baumann und Kast, sowie von Schneegans und v. Mering (vgl. S. 202)

über die Zunahme der narkotischen Wirkungskraft mit der Zahl der in dem Molekül enthaltenen C_2H_5-Gruppen erklären sich in sehr befriedigender Weise durch diese Theorie, da, wie Baum an einigen Beispielen zeigen konnte, mit der Einführung der Äthylgruppe der Teilungskoeffizient eine sehr starke Verschiebung zugunsten der Fette erfährt.

Viel umfangreicher noch ist das Material, auf das Overton (484) seine identische Theorie der Narkose begründete. Er wurde zu ihr geführt durch seine eingehenden (zum Teil erst später veröffentlichten) Untersuchungen über die Permeabilität der Gewebe (482, 483, 485), bei denen er vielfach die narkotische Wirkung als Index des Permeierungsvermögens verwendete, und die seine Aufmerksamkeit auf die Beziehungen lenkten, die zwischen narkotischer Wirkungskraft und Permeierungsvermögen einerseits und der Verteilung der Stoffe auf Wasser und fettartige Substanzen andererseits zu bestehen schienen. Zahlreiche, vor allem an Kaulquappen, aber auch an Vertretern fast aller Tierstämme und an Pflanzenzellen angestellte Versuche mit Substanzen verschiedenster chemischer Zusammensetzung ergaben anscheinend eine Bestätigung des Gedankens, daß die Wirkungskraft der indifferenten (d. h. nicht durch ihren basischen Charakter oder sonstige chemische Aktivität ausgezeichneten) Narkotika durch die Größe des Teilungskoeffizienten zwischen den als „Lipoide" zusammengefaßten fettähnlichen Stoffen (Lecithin, Cholesterin usw.) der Zelle und dem Wasser bestimmt werde (wobei ebenso wie in den Versuchen von Meyer und Baum die Löslichkeit in Olivenöl als derjenigen in den schwer zugänglichen Lipoiden parallel gehend angenommen wurde). Einige Beispiele mögen das Gesagte erläutern:

Substanz	Minimal narkotische Konzentration für Kaulquappen in Mol.	Teilungskoeffizient bzw. Löslichkeit in Wasser und Öl
Methylalkohol . . .	0,52—0,62	in Wasser ∞; in Öl erst in über 50 Teilen.
Äthylalkohol	0,27—0,31	Teilungskoeffizient ca. 1/30.
n-Prophylalkohol . .	0,11	„ „ 1/8.
n-Butylalkohol . .	0,038	in 12 Teilen Wasser; in Öl ∞.
i-Butylalkohol .	0,045	Teilungskoeffizient ca. 6.
tert.-Butylalkohol . .	0,13	„ viel weniger zugunsten des Öls als bei den beiden vorigen.

Substanz	Minimal narkotische Konzentration für Kaulquappen in Mol.	Teilungskoeffizient bzw. Löslichkeit in Wasser und Öl
Gärungsamylalkohol.	0,023	in 50 Teilen Wasser; in Öl ∞.
Amylenhydrat . . .	0,057	„ 8 „ „ „ „ „
Caprylalkohol . . .	0,0004	„ 2000 „ „ „ „ „
Äthylurethan . . .	0,037—0,045	in 1 Teil Wasser; in 20 Teilen Öl.
Phenylurethan . . .	0,0006—0,0007	in 720 Teilen Wasser; in $3^1/_2$ bis 4 Teilen Öl.
Äther	0,034	Teilungskoeffizient ca. $4^1/_2$.
Chloroform	0,0014	„ 30—33.
Phenanthren	0,0000037	in ca. 300 000 Teilen Wasser; in Öl leicht.

Wie aus diesen und vielen anderen Beispielen, bezüglich deren auf Overtons Buch verwiesen werden muß, ersichtlich ist, steht eine große Zahl von Beobachtungen in bestem Einklang mit der Lipoidtheorie. Die Zunahme der Wirkungsstärke mit der Länge der C-Kette (Gesetz der homologen Reihen), ihre Abnahme mit deren Verzweigung, ihre Verminderung mit der Zahl der OH-Gruppen und ihre Steigerung durch die Einführung von Halogen- und Alkylgruppen und andere Erscheinungen mehr werden von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus begreiflich, da in allen Fällen die Änderungen des Teilungskoeffizienten im großen und ganzen gleichsinnig erfolgen wie jene der narkotischen Kraft. Das Phenanthren, das in Wasser nur sehr wenig, in Öl leicht löslich ist, narkotisiert Kaulquappen bereits in der minimalen Konzentration von 1 : 1 500 000. Auch die bedingte Gültigkeit der Richetschen Regel über die Beziehungen zwischen Giftigkeit und Wasserlöslichkeit findet durch die Abhängigkeit des Teilungskoeffizienten von der letzteren ihre Erklärung.

Da auch das Permeierungsvermögen der Substanzen den gleichen Parallelismus mit dem Teilungskoeffizienten aufwies, so gelangte Overton zu der Vorstellung, daß die „osmotischen Eigenschaften der Zelle auf einem elektiven Lösungsvermögen der plasmatischen Grenzschichten (der sog. Plasmahäute) beruhen", die mit einem Lecithin-Cholesterin-Gemisch durchtränkt seien (485, S. 265). Die Wirkung der indifferenten Narkotika würde in erster Linie darauf beruhen, daß sie, nach Maßgabe ihres Teilungskoeffizienten in diese Zellipoide eindringend, den Zustand derselben so verändern, „daß sie entweder selbst ihre normalen Funk-

tionen innerhalb der Zelle nicht mehr vollziehen können oder störend auf die Funktionen anderer Zellenbestandteile wirken" (484, S. 184).

Die gesamte Lipoidtheorie Overtons umfaßt mithin zwei voneinander gesonderte Teile: Die Lipoidtheorie der Narkose, welche die Wirkungen der Narkotika auf ihre Lipoidlöslichkeit zurückführt, und die Lipoidtheorie der Permeabilität, welche das ungleiche Permeierungsvermögen der verschiedenen Substanzen durch die Anwesenheit einer lipoiden Zellgrenzschicht zu erklären sucht.

3. Weitere Argumente zugunsten der Lipoidtheorie der Narkose.

Nicht bloß die Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotika und ihre Beziehungen zur Konstitution erscheinen vom Standpunkte der Lipoidtheorie einer Erklärung zugänglich, sondern auch die Wirkung auf die einzelnen Organe und Organismen und ihre Beeinflussung durch verschiedene Faktoren lassen weitere Argumente zu ihren Gunsten ableiten. Hierher gehört die charakteristische Verteilung der Narkotika im Tierkörper, die, wie wir gesehen haben (vgl. S. 167 f.) in der Tat eine Speicherung derselben in den fett- und lipoidreichsten Organen ergibt, vor allem im Gehirn, dessen Lipoidgehalt beim Erwachsenen etwa $^2/_3$ der gesamten Trockensubstanz beträgt (Fränkel, 178). Damit wäre entsprechend der zweiten These Meyers die früher (vgl. S. 41 f.) erörterte „größere Empfindlichkeit" der nervösen Organe gegen Narkose in einfachster Weise auf die Massenwirkung, nämlich auf die größere Konzentration des Narkotikums in diesen Geweben zurückgeführt.

Mansfeld und Fejes (420) haben das Verhältnis zwischen der auf 1 g Gehirn und 1 g der übrigen Körpersubstanz (nach Ausschluß des Gehirns) entfallenden Giftmenge als den „physiologischen Teilungskoeffizienten" bezeichnet und in Versuchen am Kaninchen für Chloralhydrat als Mittel von 4 Bestimmungen den Wert 17,38, für Alkohol als Mittel von 6 Bestimmungen nur 0,783 gefunden; da die narkotische Dosis pro 1 g Körpergewicht im ersteren Falle 0,00033 g Chloralhydrat, im zweiten Falle dagegen 0,00627 g Alkohol betrug, so würde sich ergeben, daß der Alkohol mit einem 22 mal kleineren physiologischen Teilungskoeffizienten eine 19 mal größere Dosis erfordert, was den Verfassern geradezu

als ein direkter Beweis für die Richtigkeit der Meyer-Overtonschen Theorie erscheint, ebenso wie die schon früher (vgl. S. 175) erörterte Beobachtung über die Zunahme der Wirkungsstärke einzelner Narkotika bei hungernden Tieren, die mit einer stärkeren Giftspeicherung im Zentralnervensystem einhergeht und zweifellos eine Folge der durch die Fettverarmung des übrigen Körpers bedingten Verschiebung der Narkotikumverteilung zugunsten des Gehirns darstellt. Von einem ganz analogen Gedankengang aus suchen Mansfeld und Lipták (421) die größere Empfindlichkeit des kindlichen Organismus gegen Narkotika mit dem von ihnen (und anderen Autoren) festgestellten Anwachsen des Lipoidgehaltes während der Entwicklung in Zusammenhang zu bringen: Durch die zum Aufbau der Markscheiden verwendeten Lipoide würden die Narkotika beim Erwachsenen von den Nervenzellen selbst abgelenkt, auf die sie sich beim jugendlichen Organismus konzentrieren. Daß auch die Beeinflussung der Narkose durch gleichzeitige Einführung von Fettsubstanzen, ebenso wie die Wirkung mancher Narkotikumkombinationen möglicherweise auf Änderungen des Teilungskoeffizienten zurückführbar sein kann, haben wir gleichfalls schon früher gesehen (vgl. S. 174f.).

Vor allem aber muß hier aufs neue auf die schönen Versuche Meyers (432) über die gleichsinnige Beeinflussung des Teilungskoeffizienten und der Wirkungsstärke verschiedener Narkotika durch die Temperatur hingewiesen werden (vgl. S. 184), die unstreitig zu den besten Argumenten der Lipoidtheorie gehören und daher hier noch ausführlicher in der folgenden Tabelle wiedergegeben seien, in der die Teilungskoeffizienten und die durch den reziproken Wert der minimalen molaren narkotischen Konzentration ausgedrückten Wirkungsstärken bei 3° und bei 30—36° einander gegenübergestellt sind.

Narkotikum	3°		30—36°	
	Teilungskoeffizient	Wirkungsstärke	Teilungskoeffizient	Wirkungsstärke
Salicylamid . . .	22,232	1300	14,000	600
Benzamid	0,672	500	0,437	200
Monacetin	0,099	90	0,066	70
Äthylalkohol . . .	0,026	3	0,047	7
Chloralhydrat . . .	0,053	50	0,236	250
Aceton	0,146	3	0,235	7

Daß die von Moral (457) am Froschnerven ausgeführten Untersuchungen über den Einfluß der Temperatur auf die narkotische Wirksamkeit von Salicylamid und Monacetin einerseits und von Äthylalkohol und Chloralhydrat andererseits zu hiemit völlig übereinstimmenden Resultaten geführt haben, ist gleichfalls bereits früher (vgl. S. 187) erörtert worden.

Auch aus der verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Organismen gegen Narkose hat man Argumente zugunsten der Lipoidtheorie ableiten zu können geglaubt. Fühner (207) untersuchte in später noch genauer zu erörternden Versuchen die minimal narkotischen Konzentrationen von Äthyl- und Heptylalkohol an Vertretern aller Tierklassen und kam zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß die Empfindlichkeit für den ersteren überall im großen und ganzen die gleiche bleibt, während die Empfindlichkeit für Heptylalkohol mit dem Aufsteigen in der Tierreihe deutlich zunimmt, so daß dieser z. B. für den Fisch Cyclopterus dreimal so giftig (d. h. bereits bei einem Drittel der Konzentration wirksam) ist wie beim Wurm Convoluta. Diese Tatsache würde sich nach Fühner in einfacher Weise durch die Annahme erklären, daß das Zentralnervensystem mit zunehmender Entwicklung immer lipoidreicher werde, was bei dem niedrigen Teilungskoeffizienten des Äthylalkohols wenig in Betracht komme, wohl aber bei dem hohen des Heptylalkohols (in ähnlicher Weise, wie wir dies auch in den Versuchen von Mansfeld an hungernden Tieren gesehen haben). Zur Stütze dieser Hypothese weist Fühner darauf hin, daß nach den Angaben einer Reihe von Autoren (vgl. z. B. Raske, 512, Siwertzeff, 559, Koch und Mann, 327, Fränkel, 178) das Zentralnervensystem im Verlaufe der ontogenetischen Entwicklung lipoidreicher werde, so daß sich das gleiche für die phylogenetische Entwicklung vermuten lasse. (In der Tat glaubte schon v. Bibra (66) in der Tierreihe eine Zunahme des „Fettgehaltes" des Gehirns feststellen zu können, den er am größten beim Menschen, kleiner bei den Säugetieren und noch kleiner bei den übrigen Wirbeltieren fand.)

4. Vorstellungen von dem Mechanismus der Narkose auf Grund der Lipoidtheorie.

Wie schon von verschiedenen Seiten hervorgehoben worden ist, bedeutet die Lipoidtheorie an sich noch keine Theorie der Narkose. Denn sie gibt nur die Bedingungen an, unter denen eine

narkotische Vergiftung des Organismus zustande kommt, sagt aber über den Mechanismus dieser Vergiftung nichts aus. Ihre Richtigkeit vorausgesetzt, würden die Meyer-Overtonschen Gesetze nur „eine Theorie der Giftigkeit der Narkotika, nicht aber eine Theorie der Narkose" geben (Winterstein, 673, S. 345), denn die schon zitierte Fassung Overtons, daß die Narkotika die Zelllipoide so verändern, daß daraus eine Störung der Zellfunktion resultiere, ist offenbar eine Umschreibung und keine Erklärung der narkotischen Lähmung. Verschiedene Vorstellungen sind geäußert worden, um die Lipoidtheorie zu einer wirklichen Theorie der Narkose zu ergänzen:

In Anlehnung an die Gedanken Dubois' hat Meyer zuerst das Wesen der Narkose in einem Entmischungsvorgang gesucht, indem „gewisse für die gesunde Funktion des Protoplasmas wichtige Stoffaggregate (Lecithine usw.) aus ihrem normalen Mischungs- und Lösungsverhältnis zu den übrigen Zellbestandteilen (Wasser, Salzen, Eiweiß usw.) herausgelöst werden" (431, S. 112). Als später Alcock (7, 8) durch seine (später noch zu erwähnenden) Versuche zu dem Ergebnis gelangt war, daß die Wirkung der Narkotika darauf beruhe, daß sie durch Erhöhung der Durchlässigkeit der Zellmembran den semipermeablen Apparat der Zelle zerstören, und Chiari (123) unter Meyers Leitung festgestellt hatte, daß unter dem Einfluß narkotischer Dämpfe ebenso wie bei einer durch Gefrieren bedingten Zersprengung der Zellen eine bedeutende Beschleunigung der Autolyse in der Leber stattfindet, entwickelte Meyer (433) die Vorstellung, daß die Narkotika vermöge ihrer lipoidlösenden Wirkung die Lipoidmembranen, welche die Zellen von außen begrenzen und die Zwischenwände des schaumig strukturierten Protoplasmas bilden würden, auflockern und so eine „Änderung der normal begrenzten Ionenpermeabilität" bewirken, die eine Grundbedingung für den chemischen Prozeß der Erregung bedeutet. — Gegenüber dieser Auffassung hat Höber (276, S. 465) hervorgehoben, daß die lipoidlösende Wirkung der Narkotika, wie sie an den Zellen in besonders deutlicher Weise bei der durch sie bedingten Hämolyse zutage tritt, nicht bei narkotischen, sondern erst bei viel höheren, irreversibel toxischen Konzentrationen zu beobachten ist, während schwache Konzentrationen nach den Angaben verschiedener Autoren (auf die wir bei Erörterung der Koagulationstheorie der Narkose noch zurückkommen werden) keine Lösung, sondern eine

Fällung der Lipoide bewirken. Allerdings hatte bereits früher O. H. Brown (95) beobachtet, daß die Narkotika bei Seesterneiern eine von dem Autor auf die lipoidlösende Wirkung bezogene Verflüssigung herbeiführen, und zwar bei einer Konzentration, die gut übereinstimmen würde mit derjenigen, in welcher sie auf Fundulus narkotisierend wirken.

Gerade umgekehrt wie Meyer erblicken Höber, Lillie u. a. das Wesen der Narkose nicht in einer Vermehrung, sondern in einer Verminderung der normalen Grenzflächenpermeabilität, die besonders von dem letzteren wieder auf die Ansammlung der Narkotika in den Lipoiden der Plasmahaut zurückgeführt wird. Wir werden auf die Untersuchungen über die Beziehungen zwischen narkotischer Wirkung und Änderung der Zellpermeabilität im Zusammenhange noch ausführlich zurückkommen. Hier sei nur erwähnt, daß, wie wir sehen werden, die Feststellung dieser unzweifelhaft bestehenden Beziehungen, die für die Theorie der Narkose von grundlegender Bedeutung zu sein scheinen, in keinem unmittelbaren Zusammenhange mit der Lipoidlöslichkeit zu stehen brauchen und daher über den Rahmen der Lipoidtheorie hinausgehen.

Daß schließlich der von Mansfeld und im Anschluß daran von Woker und ihren Mitarbeiterinnen unternommene Versuch, die Lipoidtheorie mit der Verwornschen Erstickungstheorie in Einklang zu bringen und die Narkose auf eine Behinderung der Sauerstoffzufuhr durch Verminderung der Löslichkeit des Sauerstoffs in den Lipoiden der Zellmembran bei Anwesenheit der Narkotika zurückzuführen, in jeder Hinsicht als gescheitert angesehen werden muß, ist bereits früher dargetan worden (vgl. S. 153).

5. Kritik der Lipoidtheorie.

Die Lipoidtheorie war unzweifelhaft einer der fruchtbarsten biologischen Gedanken der neueren Zeit; die reiche Anregung, die die physiologische Forschung ihr auf den verschiedensten Gebieten verdankt, sichert ihr und ihren Schöpfern einen dauernden Ehrenplatz in der Geschichte der Wissenschaft, auch dann, wenn die Grundlagen sich als trügerisch, das auf ihnen errichtete Gebäude sich als ein Luftschloß erweisen sollte. In diesem Sinne aber scheinen die neueren Untersuchungen in immer wachsendem Maße zu sprechen.

a) Permeabilität, Lipoidlöslichkeit, Verteilungserscheinungen.

Die Lipoidtheorie in ihrer Gesamtheit umfaßt, wie schon erwähnt, zwei zwar in innigem Zusammenhang stehende, aber doch wohl voneinander zu sondernde Teile: Die Theorie der elektiven Permeabilität und die Theorie der Narkose. Da mit der Widerlegung der ersteren die zweite zwar an Glaubwürdigkeit einbüßt, aber durchaus nicht beseitigt erscheint, so mögen bezüglich der ersteren hier wenige Andeutungen genügen; denn eine eingehende Darlegung des ganzen Permeabilitätsproblems, das uns übrigens in seiner Beziehung zur Theorie der Narkose später noch zu beschäftigen haben wird, würde den Rahmen unserer Ausführungen allzu sehr überschreiten. So sei denn hier bloß hervorgehoben, daß die früher als eine der besten Stützen der Lipoidtheorie betrachteten Erscheinungen der Vitalfärbung nach den Untersuchungen von Ruhland (527—529) und anderen (vgl. die zusammenfassende Darstellung von Höber, 276, S. 426 f.) mit ihr nicht in Einklang zu bringen sind; daß nach den Untersuchungen von Brown (94), Schroeder (546), Shull (558) tote, wesentlich aus Zellulose bestehende Samenhüllen verschiedener Pflanzen, in denen Lipoide sicher keine in Betracht kommende Rolle spielen können, sich in ihrer Durchlässigkeit zum Teil ähnlich verhalten wie die Grenzflächen lebender Zellen, deren Permeabilität die Lipoidtheorie zu erklären sucht; daß nach den Untersuchungen von Unger (609, 610) das gleiche für die sicher lipoidarme Gefäßhaut des Froschrückenmarks gilt, während dieses letztere lipoidreiche Organ selbst sich für lipoidunlösliche Salze anscheinend frei durchgängig erweist; daß nach Ruhland (527) bei künstlichen Lipoidmembranen die Permeabilität von Farbstoffen nicht durch ihre Fett-, sondern durch ihre Wasserlöslichkeit bestimmt zu sein scheint; daß die später zu erörternden theoretischen Vorstellungen Traubes viele Erscheinungen der Permeabilität ohne Rücksicht auf die Anwesenheit von Lipoiden befriedigend zu erklären vermögen, und daß schließlich die Veränderungen der Grenzflächenpermeabilität durch die Narkotika, wie sie insbesondere die Untersuchungen von Lepeschkin (360) und von Winterstein (682) dargetan haben (und die uns gleichfalls später noch genauer zu beschäftigen haben werden) mit der Lipoidtheorie insofern in direktem Widerspruch stehen, als die nachgewiesene Verminderung der Durchgängigkeit für Wasser und wasserlösliche

Bestandteile darauf hinweist, daß entweder die besonderen Permeierungsverhältnisse der letzteren oder die Narkotika nichts mit den Lipoiden zu tun haben. Und so können wir nicht bloß mit Ruhland (528, S. 426) folgern, „daß alles, was über einen angeblichen Fett- oder «Lipoid»-Gehalt der Plasmahaut geschrieben wurde, lediglich auf indirekten «Schlüssen» beruht", sondern daß auch die Annahme einer solchen Lipoidschicht die Erscheinungen der normalen elektiven Permeabilität nicht zu erklären vermöchte.

Wenden wir uns nunmehr zu der Lipoidtheorie der Narkose selbst: Das Fundament, auf dem die ganze Theorie ruht, besteht, wie aus der vorangehenden Darstellung ersichtlich ist, in der Gleichsinnigkeit der Veränderungen, welche der Teilungskoeffizient Fett/Wasser und die Wirkungsstärke der Narkotika aufweisen. Die Beweiskraft dieser Grundlage wird also einmal von dem absoluten Grade dieser Übereinstimmung abhängen, dann aber vor allem von der Feststellung, ob der Teilungskoeffizient der einzige, oder doch wenigstens derjenige physikalisch-chemische Faktor ist, der die beste Übereinstimmung mit der Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotika zeigt. Ehe wir nun auf die Untersuchung dieser Frage eingehen, sei zweierlei vorausgeschickt.

Zunächst ist der Begriff der „Lipoidlöslichkeit" selbst und die Frage der Gültigkeit des Verteilungssatzes für die Narkotika von Loewe (388) einer scharfen und, wie es scheint, berechtigten Kritik unterworfen worden. Die Gültigkeit des Verteilungssatzes würde, wie früher (vgl. S. 165) auseinandergesetzt, eine von der Konzentration unabhängige Konstanz des Teilungskoeffizienten oder eine Proportionalität zwischen Konzentration und Aufnahme des Narkotikums zur Voraussetzung haben. Eine solche ist von Overton ohne weiteres angenommen worden, ohne daß er die Frage experimentell untersucht hätte, da er die quantitativen Verhältnisse nur bei einer Ausgangskonzentration ermittelte. Baum (37) hat zwar bei fünf Stoffen die Teilungskoeffizienten bei zwei verschiedenen Konzentrationen festgestellt, aber für drei der untersuchten Substanzen stimmen sie so schlecht überein, daß die Schlußfolgerung auf eine Konstanz des Teilungskoeffizienten nicht berechtigt erschiene, ganz abgesehen davon, daß die Bestimmung von nur zwei Werten überhaupt unzureichend ist. Nach Loewe würden die von Baum

für Sulfonal, Trional und Tetronal ermittelten Daten eher für einen Adsorptionsvorgang sprechen (dessen Exponentialfaktor allerdings entgegen der Norm größer als 1 sein müßte), da die Kurve, welche die Abhängigkeit der Aufnahme von der Konzentration angibt, nicht geradlinig verläuft, sondern mehr einer Adsorptionskurve ähnelt. In der Tat würde nach den bereits früher (vgl. S. 178) erwähnten Versuchen des Verfassers selbst (389) die Aufnahme von Chloroform aus einer wäßrigen Lösung durch weiße Hirnsubstanz, bei deren Reichtum an Lipoiden diese wohl als das maßgebende Moment betrachtet werden können, einem Adsorptionsprozeß entsprechen, eine Schlußfolgerung, die freilich bei der schlechten Übereinstimmung der aus nur drei Daten berechneten Adsorptionskonstanten gleichfalls wenig zuverlässig erscheint. — Dafür, daß Adsorptionsvorgänge bei der Aufnahme der Narkotika durch Lipoide eine wichtige Rolle spielen, sprechen auch einige neue Versuche von Kremer (341). Ausgehend von der Beobachtung Zwaardemakers, daß riechende Substanzen, in wäßriger Lösung gegen eine Metallplatte verstäubt, eine durch das Elektroskop meßbare elektrische Ladung erzeugen, untersuchte er die Unterschiede in der elektrischen Ladung, die auftraten, wenn der die Riechstoffe (darunter auch Narkotika) enthaltende Luftstrom einmal durch reines Wasser, das anderemal durch eine mit Lecithin gesättigte Ringer-Lösung (in einigen Versuchen auch durch einen wäßrigen Extrakt von Hirnsubstanz) geleitet wurde. Entsprechend dem größeren Aufnahmevermögen der Lipoidlösung war die Ladung im letzteren Falle vergrößert, besonders stark aber bei solchen Substanzen, welche die Oberflächenspannung an der Grenze Wasser-Öl deutlich herabsetzten, also jedenfalls an der Oberfläche der Lipoidteilchen stark adsorbiert wurden. (Vgl. auch Freundlich und Gann (183) über die dem Verhalten gegen Lipoide völlig entsprechende Adsorption von Methylenblau durch Walrat- oder Fett-Chloroform-Milch.)

Aus der Gesamtheit seiner Untersuchungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Lipoidlösungen (388—392) folgert Loewe (391), daß die Annahme einer Lösefunktion der Lipoide und die darauf begründeten Vorstellungen nicht zutreffend seien und die Aufnahme der Narkotika nicht dem Verteilungsgesetze folge, sondern einen Adsorptionsprozeß darstelle. Die Untersuchungen Loewes gewinnen eine besondere Bedeutung durch ihre Beziehung zu den im folgenden Kapitel genauer zu

erörternden Erscheinungen der Oberflächenaktivität, sowie durch den Umstand, daß, wie wir früher (vgl. S. 179) gesehen haben, auch die spärlichen bisher vorliegenden direkten Experimente über die Abhängigkeit der Aufnahme der Narkotika durch die Gewebszellen und -flüssigkeiten von der Konzentration im umgebenden Medium zum Teil eher für eine Adsorption als für eine Lösung zu sprechen scheinen, und zwar auch dort, wo, wie in den Serumversuchen von Moore und Roaf (455, 456) es sich um lipoidfreie oder doch sehr lipoidarme Substrate handelt. Allerdings wurde von Höber (276, S. 407) gegen Loewe der Einwand erhoben, daß die physikalisch-chemischen Gesetze der Verteilung noch zu viel Unklarheiten aufweisen, um sichere Schlußfolgerungen zu gestatten, da z. B. selbst die Verteilung von Aceton auf anscheinend so einfache Lösungsmittel wie Wasser und Chloroform keineswegs eine Konstanz des Verteilungskoeffizienten ergibt. Auf jeden Fall aber wird der Kernpunkt der Meyer-Overtonschen Theorie, nämlich die Beziehung der Narkotika zu den Zelllipoiden durch die Frage, ob es sich um eine echte Lösung oder um eine Adsorption handelt, kaum wesentlich tangiert, so daß wir von ihrer weiteren Erörterung Abstand nehmen können.

Von viel größerer Wichtigkeit ist eine zweite Vorbemerkung, die hier eingeschaltet werden muß: Durch die Lipoidtheorie ist zuerst die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung gelenkt worden, welche die Verteilung eines Stoffes innerhalb des Organismus für seine Wirkung besitzt. So ist es gekommen, daß Verteilungserscheinungen und Lipoidtheorie begrifflich so innig miteinander verschmolzen wurden, daß von vielen die Wirksamkeit der ersteren ohne weiteres als Beweis für die Richtigkeit der zweiten aufgefaßt wurde, obgleich bei unvoreingenommener Betrachtung die gänzliche Unabhängigkeit beider wohl klar zutage liegt. Ist nämlich einmal festgestellt, wie dies durch P. Bert zuerst geschah (vgl. S. 160), daß die narkotische Lähmung von einer Massenwirkung bestimmt wird, die Intensität der Narkose also innerhalb gewisser Grenzen der Konzentration des Narkotikums im umgebenden Medium (Luft, Wasser, Blutplasma) parallel geht, so folgt daraus unmittelbar und gänzlich unabhängig von jeder Vorstellung, die man sich von dem Mechanismus der Narkose bilden mag, daß die Verteilung des Narkotikums auf die Zellen einerseits und das umgebende Medium andererseits, oder der Teilungskoeffizient Zell-

substanz / umgebendes Medium den für die Wirkung maßgebenden Faktor darstellen muß, da ja die Konzentration oder die Größe der wirksamen Masse am Wirkungsort hiervon abhängt. Nicht also die Übereinstimmung zwischen narkotischer Wirkung und einem Teilungskoeffizienten, sondern nur die Übereinstimmung des Teilungskoeffizienten Zellsubstanz / umgebendes Medium mit dem Teilungskoeffizienten Fett/Wasser kann als ein Argument zu gunsten der Lipoidtheorie angeführt werden. Es beweist gar nichts für die Richtigkeit der Lipoidtheorie, wenn festgestellt wird, daß irgendwelche Faktoren, welche notwendigerweise die Verteilung eines Narkotikums im Organismus abändern müssen, auch seine Wirksamkeit abändern. Da z. B. das Absorptionsvermögen der Fette für Narkotika ja außer aller Diskussion steht, so ist ohne weiteres begreiflich, daß jede Änderung des Fettgehaltes des Blutes (vgl. S. 175) oder der Gewebe eine Änderung der Verteilung der Narkotika und daher auch eine Änderung ihrer relativen Wirksamkeit herbeiführen kann. Die Beobachtung Mansfelds (vgl. S. 175 und 212), daß hungernde Tiere eine größere Empfindlichkeit gegen solche Narkotika aufweisen, die in Fett leicht löslich sind, steht also in gar keinem unmittelbaren Zusammenhange mit der Lipoidtheorie, genau so wenig wie seine Feststellung, daß der „physiologische Teilungskoeffizient" oder das Verhältnis der im Gehirn zu der im übrigen Körper vorhandenen Narkotikummenge der wirksamen Dosis des Narkotikums annähernd umgekehrt proportional ist (vgl. S. 211). Die eine wie die andere Tatsache beweist bloß die Abhängigkeit der Wirkung von der Verteilung und würde genau so zu recht bestehen, wenn die Aufnahme der Narkotika in die Nervenzellen etwa durch Adsorption oder Bindung an Eiweißkörper erfolgen würde und Fette oder Lipoide in ihnen gar nicht vorhanden wären. Bei der weiten Verbreitung solcher irrigen Auffassungen muß daher nachdrücklich hervorgehoben werden, daß die Abhängigkeit der Wirkung der Narkotika von ihrer die Konzentration am Wirkungsort bestimmenden Verteilung eine von jeder Theorie unabhängige experimentelle Tatsache ist, die Lipoidtheorie dagegen eine zur Erklärung dieser Tatsache aufgestellte Hypothese, die mithin unmöglich durch die Feststellung dessen, was sie erklären soll, bewiesen werden kann.

b) Teilungskoeffizient, Lipoidgehalt der Organe und Wirkungsstärke der Narkotika.

Gehen wir nach diesen Vorbemerkungen nunmehr dazu über, die echten Beweisgründe der Lipoidtheorie einer kritischen Untersuchung zu unterziehen, zunächst einmal den Parallelismus zwischen Teilungskoeffizient und Wirkungsstärke. Schon ein flüchtiger Blick auf die beiden nach den Untersuchungen von Meyer und Baum und von Overton zusammengestellten Tabellen (vgl. S. 208f) zeigt, daß zwar im allgemeinen Teilungskoeffizient und Wirkungsstärke sich in gleichem Sinne verändern, daß aber von irgendeiner Proportionalität oder auch nur einer annähernden Übereinstimmung in der Größenordnung meist gar keine Rede sein kann. So ist z. B. nach Baum die narkotische Minimalkonzentration von Trional, Butylchloralhydrat und Bromalhydrat annähernd die gleiche, während der Teilungskoeffizient der zweiten Substanz nicht viel mehr als $^1/_3$, derjenige der dritten Substanz sogar nur $^1/_7$ desjenigen des Trional beträgt. Andererseits ist der Teilungskoeffizient des Methylurethan nur wenig kleiner als der des Monacetin, während der wirksame Schwellenwert achtmal so groß ist. Die molare narkotische Grenzkonzentration des Isobutylalkohol würde nach Overton nur etwa sechsmal, der Teilungskoeffizient aber 180mal so groß sein wie der des Äthylalkohol. Die Wirkungsstärke des Chloralhydrats in der Wärme ist nach Meyer bei fast gleichem Teilungskoeffizienten 36mal so groß wie die des Acetons (vgl. Tabelle auf S. 212) usw. Nach v. d. Eeckhout (166) nimmt bei Fischen die narkotische Kraft vom Brombutyrylharnstoff zum Bromisobutyrylharnstoff fast gar nicht zu, während der Teilungskoeffizient beträchtlich ansteigt, und vom Valerianylharnstoff zum Isovalerianylharnstoff ändert sich die Wirkungsstärke sogar entgegen dem Teilungskoeffizienten.

Meyer (431) hat derartigen Einwänden von vornherein durch den Hinweis zu begegnen versucht, daß die meisten Stoffe Nebenwirkungen entfalten, manche indifferenten Stoffe im Organismus in nicht indifferente umgewandelt werden, eine genaue Übereinstimmung zwischen Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient also von vornherein nicht erwartet werden darf. Gröbere Abweichungen hat man wohl auch dadurch zu erklären versucht, daß die Löslichkeit in den Lipoiden nicht immer mit derjenigen in Öl übereinzustimmen brauche. Wenn auch dahingestellt sein möge, inwieweit derartige zum Teil ad hoc gemachte Annahmen als eine ausreichende

Erklärung solcher Mängel angesehen werden können, so muß doch zugegeben werden, daß bei der Kompliziertheit der tatsächlich vorhandenen Verhältnisse sie noch kein Argument gegen die Lipoidtheorie bedeuten würden. Hier sind sie nur deshalb hervorgehoben, um zu zeigen, daß die Übereinstimmung zwischen Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient keineswegs eine derartige ist, daß sie ohne weiteres dazu zwingen würde, in dem letzteren den ausschlaggebenden Faktor zu suchen, wenn noch andere physikalisch-chemische Möglichkeiten gegeben sind. Overton, der, wie er ausdrücklich hervorhebt (484, S. 76), die relative Löslichkeit der Narkotika in Wasser und Fettsubstanzen für die einzige physikalisch-chemische Eigenschaft hielt, die sich bei allen Modifikationen des chemischen Aufbaus in gleichem Sinne ändert wie die Wirkungsstärke, war berechtigt, sie für das allein maßgebende Moment zu halten. Heute trifft diese Auffassung aber nicht mehr zu, da wir in den im nächsten Kapitel genauer zu erörternden Erscheinungen der Oberflächenaktivität eine Eigenschaft der Narkotika kennen gelernt haben, die nicht bloß ebensogut zur Erklärung herangezogen werden kann, sondern die Beziehungen zum Teilungskoeffizienten möglicherweise mitumfaßt und, was von besonderer Bedeutung ist, die charakteristische Reihenfolge der Wirkungsstärken auch dort zu erklären vermag, wo, wie wir gleich sehen werden, die Lipoidtheorie völlig versagt.

Nicht minder unzulänglich wie die Übereinstimmung zwischen Teilungskoeffizient und Wirkungsstärke ist diejenige zwischen der Wirkungsstärke der Narkotika und dem Lipoidgehalt der narkotisierten Gewebe. Meyer hat, wie erwähnt (vgl. S. 208) als zweite These aufgestellt, daß die Wirkung der Narkotika an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müsse, in deren chemischem Bau die fettähnlichen Stoffe vorwalten, und die leichte Narkotisierbarkeit der lipoidreichen Nervenzentren ist stets als einer der besten Beweisgründe der Lipoidtheorie angesehen worden. Aber bei genauerer Betrachtung schwindet auch die Beweiskraft dieses Argumentes immer mehr. Zunächst sind wir nur in ganz unzureichender Weise darüber orientiert, inwieweit die Verteilung der Narkotika im Tierkörper tatsächlich dem Lipoidgehalt der Organe entspricht. So haben wir gesehen (vgl. S. 169), daß zwar das Chloroform sich in den lipoidreichen Blutzellen in viel stärkerem Maße anhäuft als im Blutplasma, daß aber eine

Reihe anderer Narkotika sich ziemlich gleichmäßig auf beide verteilen, so daß hier eher eine Beziehung zur Oberflächenentwicklung vorliegen könnte, bei der die stark adsorbierbaren Narkotika sich mehr an den Blutkörperchen verdichten. Die Verteilung des Acetons auf die Blutzellen ist nach Warburg (646) eine derartige, daß die Zellsubstanz sich mehr wie eine wäßrige als wie eine lipoide Phase verhält. Daß für die Absorption der Narkotika ferner den Eiweißkörpern eine wichtige Rolle zufällt, geht aus dem hohen Lösungsvermögen des lipoidarmen Serums für Narkotika und der geringeren Aufnahmsfähigkeit von Lipoid-Salzemulsionen von gleichem Lipoidgehalt wie Brei verschiedener Gewebe unzweifelhaft hervor (Moore und Roaf, vgl. S. 167).

Aber auch wenn man von dieser Frage ganz absieht, ist es kaum angängig, aus der leichteren Narkotisierbarkeit des Zentralnervensystems einerseits und seinem größeren Narkotikum- und Lipoidgehalt andererseits weitgehende Schlußfolgerungen zu ziehen. Zu verschiedenen Malen (vgl. S. 26 und 189) haben wir die großen Schwierigkeiten hervorgehoben, die einem Vergleich narkotischer Wirkungen entgegenstehen. Da ein Vergleich der Narkose der nervösen Funktionen mit derjenigen etwa der Leber- oder Nierenfunktion überhaupt nicht durchführbar ist, so läßt sich zugunsten der Meyerschen These im wesentlichen lediglich der Umstand anführen, daß das lipoidreiche Nervensystem seine Funktion früher einstellt als die lipoidarmen Muskeln. Aber auch die Zulässigkeit eines Vergleiches der erregungsübertragenden Wirkung der Nervenzentren mit der beim Muskel als Index dienenden Kontraktilität erscheint zum mindesten fraglich. Untersucht man dagegen die narkotische Beeinflussung wirklich gleichartiger Funktionen, z. B. die Herabsetzung der Oxydationsprozesse, so ergibt sich nach (Warburg und) Usui (612), daß die Oxydationshemmung bei so verschiedenartigen Organen von jedenfalls auch recht ungleichem Lipoidgehalt wie Bakterien, Vogelerythrocyten, Leberzellen der Maus und Zentralnervensystem des Frosches eine auffällig gleichartige ist. In allen Fällen erzeugt z. B. Äthylurethan in einer Konzentration von 3—4 Gew.-$^0/_0$, Propylurethan in einer solchen von 1—1,5 $^0/_0$, Isobutylurethan in einer solchen von 0,5—0,7 $^0/_0$ eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge um 40—80 $^0/_0$.

Auch die vergleichende Betrachtung der Narkose von Teilen gleichartiger Organsysteme, die noch am ehesten berechtigt erscheint, liefert keine Stütze der Meyerschen These. Schon Bethe

(63, S. 358) hat darauf hingewiesen, daß in der grauen Substanz des Zentralnervensystems die Menge der ätherlöslichen Stoffe (und, wie wir gesehen haben [vgl. S. 172] in der Tat auch die Menge des in der Narkose sich ansammelnden Chloroforms) viel geringer ist als in der weißen, während die Erklärung der größeren Empfindlichkeit der ersteren gegen Narkotika auf Grund der Lipoidtheorie das umgekehrte Verhalten zur Voraussetzung hätte. Wir haben ferner gesehen (vgl. S. 171), daß der Narkotikumgehalt des Kopfmarks größer ist als der des Gehirns; gleichwohl sind gerade die Zentren des Kopfmarks diejenigen, welche der Wirkung der Narkotika am längsten widerstehen. Erlandson (171) hat festgestellt, daß der Lipoidgehalt des Herzmuskels erheblich größer ist als jener der quergestreiften Muskulatur. Von dieser Beobachtung ausgehend hat Choquard (126) die minimal narkotischen Konzentrationen untersucht, die erforderlich sind, um eine reversible Aufhebung der elektrischen Reizbarkeit des Sartorius einerseits und des Herzens andererseits beim Frosch zu bewirken. Er fand, daß zwar eine Reihe von Stoffen das Herz stärker beeinflussen als den Skelettmuskel, andere in annähernd gleichem Maße, manche aber, wie Äther, Aceton und Acetylaceton gerade entgegen den Erfordernissen der Lipoidtheorie erst bei höherer Konzentration, so daß jedenfalls eine allgemeine Gesetzmäßigkeit hierbei nicht zutage tritt.

Zu den besten Argumenten der Lipoidtheorie gehört, wie schon betont, die gleichsinnige Beeinflussung des Teilungskoeffizienten und der Wirkungsstärke verschiedener Narkotika durch die Temperatur (vgl. S. 212). Aber auch hier wird man sich wohl hüten müssen, die Beweiskraft dieser Versuche zu überschätzen. Zunächst handelt es sich auch hierbei bloß um eine Gleichsinnigkeit der Änderungen und keineswegs um eine Proportionalität. Die Temperaturkoeffizienten der Giftigkeit und der Verteilungsänderung weichen, wie Hartmann (254) hervorgehoben hat, weit von einander ab, so daß man nach ihm „die spezifischen Wirkungsweisen der Stoffe auf das Plasma und die Veränderungen der Empfindlichkeit des Plasmas an sich, unabhängig von der aufgenommenen Giftmenge“ zur Erklärung des Verhaltens heranziehen muß.

Die Versuche von Unger haben, wie erwähnt (vgl. S. 187), zu Ergebnissen geführt, die von jenen Meyers stark abweichen. Aber auch in den mit diesen letzteren gut übereinstimmenden Versuchen von Moral (vgl. S. 187) spielen neben den am Wir-

kungsort etwa eintretenden Veränderungen der Verteilung und der Konzentration andere Faktoren zweifellos eine wichtige, zum Teil vielleicht ausschlaggebende Rolle. So konnte Moral das für die Salicylamidgruppe charakteristische Verhalten (Zunahme der Wirkungsstärke mit Absinken der Temperatur) in genau der gleichen Weise auch für das Kaliumchlorid feststellen, bei welchem von einer Änderung der Lipoidlöslichkeit wohl keine Rede sein kann; auch konnte er in einigen Versuchen durch giftfreie Salzlösung von niederer Temperatur eine Aufhebung und durch Narkotikumlösung von höherer Temperatur eine Wiederkehr der Leitfähigkeit des Nerven erzielen, obgleich hierbei die Änderungen der Verteilung jedenfalls in einer der Wirkungsänderung entgegengesetzten Richtung erfolgen mußten. Es darf nicht vergessen werden, daß Temperaturänderungen an sich Erregbarkeit und Stoffwechselvorgänge tiefgreifend beeinflussen. Eine Zunahme der Wirkungsstärke in der Kälte kann sehr wohl in der Summation der durch die Temperaturerniedrigung und der durch die Giftwirkung bedingten Herabsetzung der Erregbarkeit ihre einfache Erklärung finden, die für die eben erwähnten Versuche Morals wohl zweifellos die zutreffende ist und möglicherweise für das Verhalten der ganzen Salicylamidgruppe gilt.

Auch die umgekehrte, für die Alkoholgruppe charakteristische Erscheinung, die Zunahme der Wirkungsstärke mit Erhöhung der Temperatur, kann unter Umständen auf das Zusammenwirken von durch die Narkose und durch die Wärme an sich bedingten Stoffwechselstörungen zurückführbar sein, wie dies für die sehr lange dauernden Versuche von Nothmann-Zuckerkandl (vgl. S. 185) sicher zutrifft und wie dies Winterstein früher für die Kombination von Wärmelähmung und Alkoholnarkose anzunehmen geneigt war (vgl. S. 135), wenn hier auch die Annahme einer Verteilungsänderung die einfachere Erklärung darstellt. Die Kompliziertheit der Verhältnisse wird durch die gleichfalls schon früher (vgl. S. 187) erwähnten Beobachtungen dargetan, in welchen von einem Optimum der Resistenz aus die Verschiebung der Temperatur sowohl nach oben wie nach unten eine Steigerung der narkotischen Wirkungsstärke hervorruft. Solange keine direkten Untersuchungen über den Einfluß der Temperatur auf die Verteilung der Narkotika in den Geweben vorliegen, wird die Annahme solcher niemals das Fundament einer Theorie bilden können.

Schließlich sei noch erwähnt, daß nach den Angaben von v. Issekutz (295) die stalagmometrisch bestimmte Oberflächenaktivität der wäßrigen Lösungen der sechs von Meyer untersuchten Stoffe sich bei Temperaturerhöhung gleichsinnig mit dem Teilungskoeffizienten und der Wirkungsstärke verändern, bei der Salicylamidgruppe ab-, bei der Alkoholgruppe zunehmen würde, so daß auch eine Zurückführung auf die im nächsten Abschnitt zu erörternden Erscheinungen der Kapillaraktivität möglich wäre. Die dort zu besprechenden Untersuchungen von Unger (611) haben freilich zu durchaus abweichenden Versuchsergebnissen geführt.

Fühner hat, wie wir oben sahen (vgl. S. 213), das von ihm festgestellte allmähliche Anwachsen der Empfindlichkeit gegen Heptylalkohol in der Tierreihe auf eine fortschreitende Zunahme des Lipoidgehaltes des Zentralnervensystems zurückgeführt. Aber diese Annahme ist eine reine Hypothese, die durch keine direkten Analysen begründet ist, sondern sich lediglich auf die Analogie zur ontogenetischen Vermehrung des Lipoidgehaltes stützt. Lapique (355) hat in einigen, der Zahl nach freilich ganz unzulänglichen Versuchen die Menge des Ätherextraktes des Gehirns einfach mit der Größe des Tieres, ohne Rücksicht auf die Höhe seiner Entwicklung in Zusammenhang zu bringen gesucht, von der Erwägung ausgehend, daß die Zunahme der Länge der Leitungsbahnen auch eine solche der Masse der Markscheiden und daher des Ätherextraktes bedingen müsse. Tatsächlich konnte Dhéré (148, 149) an großen Hunden (über 15 kg) eine Zunahme des Prozentgehaltes der Trockensubstanz des Zentralnervensystems an Alkohol-Ätherextrakt um 5—6 % gegenüber kleinen Hunden (von weniger als 15 kg Gewicht) feststellen. Die Zunahme des Lipoidgehaltes bei der Ontogenese der höheren Tiere steht also, soweit sie nicht einfach auf der postembryonalen Entwicklung der Markscheiden beruht, wohl mit der Größe des Organismus in Zusammenhang und gestattet schwerlich eine Schlußfolgerung auf das phylogenetische Verhalten. Ja, wir haben oben gesehen (vgl. S. 212), daß Mansfeld und Lipták die auch von ihnen festgestellte Zunahme des Lipoidgehaltes bei der ontogenetischen Entwicklung gleichfalls auf Grund der Lipoidtheorie gerade umgekehrt zur Erklärung der größeren Empfindlichkeit des lipoidärmeren jugendlichen Organismus gegen Narkose verwendeten, gewiß ein schönes Beispiel, daß bei einigem guten Willen auch Tatsachen, die unter-

einander in schärfstem Widerspruch stehen, als Stützen der Lipoidtheorie verwendet werden können.

Vernon (624) hat, wohl gleichfalls vom Gesichtspunkte der von ihm eifrig verfochtenen Lipoidtheorie aus, die Empfindlichkeit von Kaulquappen verschiedenen Lebensalters gegen eine große Zahl von Narkotika untersucht, und eine ganz ungleichmäßige Veränderung gegenüber den einzelnen narkotischen Stoffen gefunden. So ergab, wie schon früher erwähnt (vgl. S. 41), die Untersuchung der homologen Alkohole, daß die narkotische Konzentration des Methylalkohols bei zunehmendem Alter der Tiere von 1,78 Mol bei den jüngsten auf 0,99 Mol, und jene des Äthylalkohols von 0,70 auf 0,41 Mol herunterging, für Propylalkohol ungefähr unverändert blieb, dagegen für Butylalkohol um 22 %, bei den folgenden Gliedern in noch stärkerem Maße, beim Oktylalkohol schließlich um 77 % anstieg, so daß das Verhältnis der narkotischen Konzentrationen von Methyl- und Oktylalkohol für ½ Tage alte Tiere 28 700 : 1, für 40 und 83 Tage alte Tiere dagegen bloß 8200 : 1 betrug, sich also mit dem Alter immer mehr zugunsten der niederen Glieder verschob, mithin gerade das Gegenteil von dem, was Fühner für die phylogenetische Entwicklung beobachtet hat (!). Bei den Urethanen nahm die Empfindlichkeit mit dem Lebensalter ab, bei den Ketonen zu, bei Chloroform und Chloralhydrat ab, bei Paraldehyd und beim Äther wieder zu. Es war mithin überhaupt keine allgemeine Gesetzmäßigkeit feststellbar, und es ist völlig unerfindlich, wieso auch Vernon angesichts eines so differenten Verhaltens der einzelnen Narkotika auf einen Zusammenhang mit Änderungen des Lipoidgehaltes hinweisen zu dürfen glaubt.

c) Narkose lipoidfreier Mechanismen.

Haben wir im vorangehenden gezeigt, daß die „Lipoidlöslichkeit" beim Zustandekommen narkotischer Wirkungen keine Rolle zu spielen braucht, so kommen wir nunmehr zur Erörterung der entscheidenden Fälle, in denen sie keine Rolle spielen kann. Vielleicht einer der bedeutsamsten Fortschritte in der Analyse der Lebenserscheinungen ist die schon früher (vgl. S. 48) hervorgehobene Aufdeckung der Tatsache, daß die Narkotika ihre reversibel reaktionshemmende Wirkung auch auf „leblose" Substrate, ja auf einfache physikalisch-chemische Vorgänge entfalten können. Damit ist auch die Möglichkeit zu einer unseres Erachtens völlig

entscheidenden Beurteilung der Lipoidtheorie der Narkose gegeben. Denn mag man die an sich gegen die Lipoidtheorie sprechende Tatsache, daß lipoidfreie Mechanismen einer reversiblen Lähmung durch die Narkotika zugänglich sind, mit dem Hinweis darauf abtun, daß es sich hierbei nicht um eine „echte Narkose" handle, so wird dieser Einwand gänzlich hinfällig angesichts der Feststellung, daß die Narkotika auf solche Vorgänge nicht bloß überhaupt wirken, sondern auch in der charakteristischen Reihenfolge ihrer Wirkungsstärken den gleichen Gesetzen unterworfen sind wie bei der echten Narkose lebender Zellen. In der Tat haben wir ja gesehen (vgl. S. 199), daß auch die Gärungshemmung im Hefepreßsaft und bei der (lipoidfreien) Acetondauerhefe, ebenso die Hemmung der Tätigkeit der Verdauungsenzyme, ja sogar die Hemmung so einfacher Prozesse wie die Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle und die Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch kolloidales Platin, sowie schließlich die kolloidfällende Wirkung der Narkotika dem gleichen Gesetz der homologen Reihen folgt. Da, wie schon betont, das Fundament, auf dem die ganze Lipoidtheorie der Narkose aufgebaut ist, in dem Parallelismus zwischen Wirkungsstärke und relativer Lipoidlöslichkeit der Narkotika besteht, so verliert die Theorie in ihrer Allgemeinheit jede Existenzberechtigung durch den Nachweis, daß die Gültigkeit der die Wirkungsstärke beherrschenden Gesetze gar nicht an die Anwesenheit von Lipoiden gebunden ist. Die Lipoidlöslichkeit kann daher höchstens das unterstützende Moment eines viel allgemeineren, vielleicht sie selbst mitumfassenden Faktors darstellen, dessen Erforschung wir uns jetzt zuwenden.

V. Beziehungen zwischen Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität der Narkotika. — Haftdrucktheorie von J. Traube.

1. Theoretische Grundlagen.

Die an der Grenzfläche einer flüssigen Phase befindlichen Teilchen befinden sich unter anderen Bedingungen als die im Inneren derselben vorhandenen. Denn während im Inneren einer homogenen Flüssigkeit jedes Molekül durch die Nachbarteilchen nach allen Richtungen mit gleicher Kraft angezogen wird, ist dies an der Grenzfläche im allgemeinen nicht der Fall, weil die

Teilchen der Nachbarphase eine andere, bei Angrenzen an eine gasförmige Phase, wie Luft z. B., eine viel geringere Anziehungskraft ausüben als die Teilchen der Flüssigkeit. Infolgedessen stehen die an der Grenze einer Flüssigkeit befindlichen Teilchen unter dem Einfluß einer nach dem Inneren der letzteren gerichteten Zugkraft, die man als Oberflächen- oder Grenzflächenspannung bezeichnet. Lösen wir in der flüssigen Phase einen zweiten Stoff auf, so wird die Kraft, mit der die Teilchen des letzteren von jenen des Lösungsmittels angezogen werden (und umgekehrt) im allgemeinen eine andere sein, und die Auflösung wird daher eine Änderung der Oberflächenspannung nach sich ziehen, eine Vermehrung, wenn die Anziehungskraft eine größere, eine Verminderung, wenn sie eine kleinere ist als die, welche die Teilchen des Lösungsmittels aufeinander ausüben. Ist das letztere der Fall, vermindert also ein Stoff die Oberflächenspannung, dann werden die mit geringerer Kraft nach dem Inneren gezogenen Teilchen desselben das Bestreben haben, sich an der Oberfläche anzusammeln, während Stoffe, welche die Oberflächenspannung erhöhen, von der Oberfläche entfernt werden. Dies ist das wichtige, von thermodynamischen Erwägungen aus abgeleitete, aber auch experimentell bestätigte Gibbssche Theorem, das für die folgenden Betrachtungen von größter Bedeutung ist. Zunächst ergibt sich ohne weiteres, daß die sehr hohe Oberflächenspannung des Wassers durch Auflösung eines Stoffes zwar hochgradig vermindert, aber nur in geringem Maße vermehrt werden kann, da Stoffe der letzteren Wirkungsweise in der Oberfläche nur in geringer Menge vorhanden sein können. Stoffe, welche die Oberflächenspannung des Wassers beträchtlich erniedrigen, wie dies die Mehrzahl der Nichtleiter, vor allem die Narkotika tun, werden als oberflächenaktiv bezeichnet, während die meisten Elektrolyte, aber auch manche Nichtleiter (wie z. B. die Zucker, Glykokoll, Glycerin u. a.) inaktiv sind, d. h. nur eine geringe Änderung der Oberflächenspannung in dem einen oder anderen Sinne bewirken.

Diese Oberflächenaktivität ist es, auf die J. Traube in einer großen Zahl von Arbeiten seine theoretischen Vorstellungen über Osmose und Narkose gründete, die sich für viele physiologische Fragen unzweifelhaft als überaus fruchtbringend erwiesen haben und deren Grundzüge sich etwa folgendermaßen kurz zusammenfassen lassen: Je oberflächenaktiver ein Stoff ist, um so weniger

„haftet“ er gewissermaßen im Wasser, denn um so größer ist entsprechend dem Gibbsschen Theorem die Kraft, die ihn aus der Lösung gegen die Oberfläche treibt. Den dem Anziehungsvermögen des Stoffes für Wasser entsprechenden Druck (pro Äquivalent des gelösten Stoffes), der sich also in entgegengesetztem Sinne ändert, wie die Oberflächenspannung der Lösung, bezeichnet Traube (593, 595, 599) als den „Haftdruck“ der betreffenden Substanz. Je kleiner der Haftdruck, um so leichter wird ein Stoff aus der Lösung herauswandern, um so leichter von einer zweiten mit der Lösung in Berührung befindlichen flüssigen oder festen Phase gelöst, bzw. adsorbiert werden, so daß also osmotisches Permeierungsvermögen, Löslichkeit und daher auch Teilungskoeffizient, und, wie schon lange bekannt, Adsorbierbarkeit in engstem Zusammenhange mit der Oberflächenaktivität stehen.

Damit aber ergibt sich die Möglichkeit, das ganze Gebiet narkotischer Wirkungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu umfassen. Da die Narkotika durch eine große Oberflächenaktivität, also geringen Haftdruck an Wasser ausgezeichnet sind, so werden sie mit großer Leichtigkeit aus dem die Zellen umspülenden wäßrigen Medium in die Zellen eindringen, im Gegensatze zu den durch großen Haftdruck charakterisierten Salzen und Zuckern, womit die besonderen Permeabilitätsverhältnisse der Zellen, die so lange eine wichtige, aber, wie wir gesehen haben (vgl. S. 216), keineswegs haltbare Stütze der Lipoidtheorie gebildet haben, ihre einfache Erklärung finden. Aber die Lipoidtheorie selbst läßt sich nach dieser Auffassung Traubes in ihrer Gänze in den Rahmen der Haftdrucktheorie einfügen, da dort, wo die an Wasser grenzende zweite Phase aus Lipoiden besteht, die Narkotika mit ihrem geringen Haftdruck an Wasser sich in überwiegender Menge in der lipoiden Phase ansammeln und so den Teilungskoeffizienten zugunsten der letzteren verschieben werden, besonders dann, wenn, wie dies die Untersuchungen von Loewe und andere Beobachtungen (vgl. S. 218) wahrscheinlich gemacht haben, die Aufnahme der Narkotika durch die Lipoide einen echten Adsorptionsvorgang darstellt. Die Haftdrucktheorie aber hat vor der Lipoidtheorie den Vorteil voraus, daß sie nicht an die Anwesenheit der Lipoide gebunden ist und daher die Massenwirkung der Narkotika auch in den Fällen zu erklären vermag, die, wie wir gesehen haben (vgl S. 228) durch die Lipoidtheorie

keine Erklärung finden oder sogar mit ihr in schroffem Widerspruch stehen. Auch die koagulierenden Wirkungen der Narkotika, sowie ihre eigenartige Beeinflussung der Zellpermeabilität läßt sich, wie wir später sehen werden, unschwer auf ihre Oberflächenaktivität zurückführen.

Sehen wir nun zu, inwieweit die experimentellen Tatsachen den theoretischen Anforderungen der Haftdrucktheorie genügen, wobei wir uns auch hier auf die Erörterung der Beziehungen zwischen narkotischer Wirkung und Oberflächenaktivität beschränken, und ebenso wie bei der Lipoidtheorie die Diskussion der osmotischen Verhältnisse als mit dem Problem der Narkose nicht in unmittelbarem Zusammenhange stehend übergehen.

2. Parallelismus zwischen Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität.

In der folgenden Tabelle seien für die niederen Alkohole außer den bereits auf S. 209 wiedergegebenen, von Overton ermittelten narkotischen Grenzkonzentrationen für Kaulquappen und den Teilungskoeffizienten auch die molaren Konzentrationen angeführt, in welchen diese Narkotika nach Warburg und Wiesel (658) eine fast völlige Unterdrückung der Gärung bei der lipoidfreien Acetondauerhefe bewirken, und in den beiden letzten Stäben die als Maß der Oberflächenspannung dienende kapillare Steighöhe $^1/_4$ molarer Lösungen, sowie die molaren Konzentrationen isokapillarer, d. h. die gleiche Oberflächenspannung zeigender Lösungen dieser Stoffe hinzugefügt (nach Traube, 599).

Substanz	Teilungs-Koeffizient Öl : Wasser	Narkotische Grenzkonzentration (Kaulquappen) in Mol.	Gärunghemmende Konzentration (Acetondauerhefe) in Mol.	Kapillare Steighöhe $^1/_4$ molarer wäßriger Lösungen bei 15° (Wasser = 91,5 mm)	Molare Konzentration isokapillarer Lösungen
Methylalkohol .	50 : ∞	0,57	$>$ 5,0	88,6	14,0
Äthylalkohol . .	1 : 30	0,29	3,5	84,0	5,0
n-Propylalkohol .	1 : 8	0,11	1,3	74,0	1,6
i-Butylalkohol .	6 : 1	0,045	0,54	56,5	0,46
n-Butylalkohol .	∞ : 12	0,038	—	—	0,45
Gärungsamylalkohol . . .	∞ : 50	0,023	0,23	37,4	0,14

W[illegible] elle ersichtlich, ändern sich die Werte der Ob[illegible] ne der molaren Konzentrationen

isokapillarer Lösungen nicht bloß ebenso wie jene des Teilungskoeffizienten in gleichem Sinne wie die narkotische Wirkungsstärke, sondern die Übereinstimmung ist augenscheinlich eine viel größere. Da, wie dieses Beispiel zeigt, die Änderungen der Oberflächenspannung dem Gesetz der homologen Reihen gehorchen, so gilt diese Übereinstimmung auch für alle die anderen zahlreichen Wirkungen der Narkotika, die diesem Gesetz unterworfen sind (vgl. S. 195), und, wie das Beispiel der Gärungshemmung bei der Acetondauerhefe veranschaulicht, vor allem auch für jene Fälle, in denen die Lipoidtheorie wegen Fehlens der Lipoide jeden Sinn verliert. Auch die Substitution von H-Atomen durch Alkyle, sowie die Verzweigung der C-Kette ändert nach Traube (592) die Oberflächenaktivität in gleichem Sinne wie die narkotische Kraft. Aber noch mehr: Während es sich bei den Änderungen des Teilungskoeffizienten lediglich um eine Gleichsinnigkeit handelt, die, wie schon früher ausgeführt, jede engere Beziehung in den Größenverhältnissen der Änderungen vermissen läßt, findet innerhalb der homologen Reihen der Parallelismus zwischen den Änderungen der Wirkungsstärke und der Oberflächenspannung einen überraschenden mathematischen Ausdruck, der uns gleich weiter unten ausführlich beschäftigen soll. Zunächst seien noch einige weitere experimentelle Ergebnisse über den Zusammenhang von Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität der Narkotika wiedergegeben.

Erwähnt sei, daß gleichzeitig (1904) mit der ersten Mitteilung von Traube (591) und offenbar unabhängig von ihm auch Billard und Dieulafé (72) auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges der Giftigkeit der Alkohole mit der durch sie bedingten Erniedrigung der Oberflächenspannung wäßriger Lösungen hinwiesen, auf die sie durch die Feststellung Ramsays, daß die Erniedrigung der Oberflächenspannung mit der Größe des Molekulargewichtes wächst, aufmerksam wurden, und für die sie eine experimentelle Stütze in der Beobachtung fanden, daß isokapillare Lösungen von Äthyl-, Propyl- und Butylalkohol annähernd die gleiche toxische Wirkung ausübten. Přibram (496, 497) und Goldschmidt (221) haben für verschiedene Stoffe (Narkotika, Cocain und seine Derivate) auf den engen Parallelismus zwischen pharmakodynamischer (sowohl hämolytischer wie anästhesierender) Wirkung und Kapillaraktivität hingewiesen, wie dies später auch von anderen Autoren für verschiedene Substanzen und Wirkungsweisen geschehen ist

(z. B. Schwalb, 553: Wirkung von Ketonen der Terpenreihe auf Paramäcium; Ishizaka, 290: hämolytische Wirkung derselben; Berczeller, 44: bakterizide Wirkungen; 45: Wirkung verschiedener Benzolderivate; Traube und Onodera, 606: Giftigkeit von Alkaloiden; Ruhland, 529: Vitalfärbung; Batelli und Stern, 33: oxydonzerstörende Wirkung der Narkotika; Christiansen, 125: desinficierende Wirkung der Alkohole, u. a. m.). Die große Bedeutung der Oberflächenspannung für die verschiedensten Lebenserscheinungen, darunter auch die Narkose, hat auch Macallum (405) darzulegen gesucht.

Ein ganz besonderes Interesse besitzen die Versuche von Czapek (139—141) und Kisch (320), die, obgleich sie nur zum Teil narkotische Wirkungen im eigentlichen Sinne betreffen, doch jedenfalls den engen Zusammenhang bestimmter Wirkungsweisen der Narkotika mit ihrer Oberflächenaktivität dartun. Czapek untersuchte die Grenzkonzentrationen, in welchen die Narkotika (offenbar infolge Veränderung der Permeabilität der Plasmahaut) eine Exosmose des Gerbstoffs aus Pflanzenzellen (Echeveria u. a.) bewirken, die dadurch kenntlich wird, daß die sonst im Zellinneren eintretende Fällung des Gerbstoffs durch Coffein und andere Reagenzien ausbleibt. Er fand, daß der größte Teil der untersuchten Substanzen unabhängig von der chemischen Konstitution seine Wirkung bei einer Konzentration entfaltete, die einer bestimmten und nur innerhalb ziemlich enger Grenzen (0,61—0,76) schwankenden Oberflächenspannung von im Mittel etwa 0,685 (für Wasser = 1) entsprach, woraus der Verfasser folgert, daß die Oberflächenaktivität der untersuchten Substanzen den ausschlaggebenden Faktor der Exosmose darstellt, die dann eintritt, wenn die Oberflächenspannung der einwirkenden Lösung niedriger ist als jene der Plasmahaut (die auf Grund des beobachteten Oberflächenspannungswertes von Czapek als eine konzentrierte Fettemulsion aufgefaßt wird). Vernon (623) hat gegen diese Deutung eingewendet, daß nicht weniger als 7 unter den 29 von Czapek untersuchten Substanzen durchaus abweichende Werte der Oberflächenspannung (0,82—0,998) aufweisen, und daß die Beziehungen der exosmotischen zu den narkotischen und hämolytischen Konzentrationen auch hier die Lipoidlöslichkeit als wirksamen Faktor erweisen. Traube (598) hat demgegenüber darauf hingewiesen, daß unter den 7 beobachteten Ausnahmen zwei Stoffe von bekannter Giftigkeit enthalten sind, daß weiter das Chloralhydrat

auch ein von den Anforderungen der Lipoidtheorie abweichendes Verhalten zeigt, und daß das Chloroform, das am meisten aus der Reihe fällt, infolge seines hohen Dampfdruckes eine Bestimmung der Oberflächenspannung mit den gewöhnlichen Methoden nicht zuläßt. Czapek (142) hat überdies betont, daß die Einwände Vernons überhaupt nur dann berechtigt wären, wenn Stoffe von geringerer Oberflächenspannung sich als unwirksam erweisen würden, nicht aber, wenn Stoffe infolge irgendwelcher toxischer Nebenwirkungen sich bereits bei höherer Oberflächenspannung wirksam zeigen. Was schließlich den Hinweis auf den Parallelismus mit den narkotischen und hämolytischen Wirkungen anlangt, so stellt dieses von Vernon mit Vorliebe verwendete Argument, dem wir auch später noch begegnen werden, einen einfachen Zirkelschluß dar, indem es die erst zu erweisende Tatsache, daß diese Wirkungen durch die Lipoidlöslichkeit bedingt seien, als bewiesen voraussetzt (vgl. auch die später zu besprechenden Untersuchungen von Schryver 547).

In guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen Czapeks stehen jene von Kisch (320), der die Oberflächenspannung derjenigen Narkotikumkonzentrationen untersuchte, die eine Exosmose von Invertin bei Hefezellen bewirken oder die Keimfähigkeit von Hefezellen und Schimmelpilzen hemmen. Auch er fand, „daß ebenso wie bei den Zellen höherer Pflanzen, so auch bei der Hefe die Lösungen verschiedener oberflächenaktiver Substanzen immer bei jener Konzentration toxisch zu wirken beginnen, bei der ihre Oberflächenspannung einen bestimmten Grenzwert unterschreitet", einen Grenzwert, der in den Versuchen von Kisch allerdings viel niedriger war als in jenen von Czapek (etwa 0,5, woraus der Verfasser auf die Beteiligung von Lipoiden an dem Aufbau der Plasmahaut bei diesen niederen Organismen schließen zu sollen glaubt).

Nothmann-Zuckerkandl (477), welche die Narkotikumkonzentrationen bestimmte, die einen Stillstand der Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen bewirken, konnte in den Oberflächenspannungswerten der wirksamen Lösungen allerdings nur wenig Übereinstimmung feststellen. Diese zeigen auffälligerweise eine Tendenz zur Abnahme in der homologen Reihe, so daß man den Eindruck gewinnt, daß isokapillare Lösungen mit wachsendem Molekulargewicht der Substanz an Wirksamkeit gewinnen, eine Erscheinung, die uns noch mehrfach begegnen wird und die auf ein gesetzmäßiges Mitwirken anderer Faktoren als der Oberflächen-

spannung hinweist. Die gleiche Beobachtung machte auch Kisch (322) für die auf die Blutkörperchen von Kaltblütern hämolytisch wirkenden Narkotikumkonzentrationen, die ebenfalls nicht isokapillar waren, aber eine Mitwirkung der Oberflächenaktivität doch durch den Umstand wahrscheinlich machten, daß ihre Oberflächenspannung sich in gleichem Sinne änderte wie jene des betreffenden Blutserums.

Auch Viale (637), der die Beeinflussung verschiedener physikalisch-chemischer Eigenschaften des Blutserums in der Narkose untersuchte, konnte feststellen, daß die Verminderung der Oberflächenspannung die einzige regelmäßig und einsinnig zu beobachtende Veränderung darstellt. Da aber die durch die einzelnen Narkotika hervorgerufene Herabsetzung der Oberflächenspannung bei gleichem Narkosegrade eine ganz verschiedene war (Chloroform hatte fast keinen Einfluß, Äthylurethan einen starken, Aceton einen noch stärkeren, den stärksten Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol), so glaubt der Verfasser einen kausalen Zusammenhang zwischen Narkose und Oberflächenspannungserniedrigung in Abrede stellen zu sollen. Die letztere würde vielmehr einfach von der Menge des im Blute anwesenden Narkotikums abhängen und daher um so deutlicher ausgeprägt sein, je schwächer die narkotische Kraft des betreffenden Stoffes sei. Doch zeigen die drei angeführten Alkohole eine ziemlich gleich große Oberflächenspannungserniedrigung, trotz der sehr viel stärkeren Wirksamkeit (und daher sehr viel geringeren Dosis) des Amylalkohols, so daß innerhalb der homologen Reihe die Übereinstimmung als völlig ausreichend bezeichnet werden muß.

Nach v. Issekutz (295) würde auch die schon mehrfach (vgl. S. 212) erwähnte gleichsinnige Beeinflussung, welche nach den Untersuchungen von Meyer Teilungskoeffizient und Wirkungsstärke bei Salicylamid, Benzamid und Monacetin einerseits und bei Äthylalkohol, Chloralhydrat und Aceton andererseits durch Temperaturänderungen erfahren, sich durch die Erscheinungen der Oberflächenaktivität erklären lassen, indem nach seinen Versuchen die stalagmometrisch bestimmte Oberflächenspannung gegen Luft bei den ersten drei Substanzen mit Temperaturerhöhung zu-, bei den letzten drei dagegen abnehmen würde. Auch bei Amylenhydrat, Paraldehyd und Äthylurethan würde nach v. Issekutz die Änderung der Oberflächenaktivität bei Temperaturerhöhung im gleichen Sinne erfolgen, wie die von Zehl (vgl.

S. 185) festgestellte Änderung der Wirkungsstärke (Zunahme bei den beiden ersten, Abnahme bei der letzten Substanz). Die von ihm beobachteten Differenzen der Tropfenzahlen sind allerdings meist sehr gering, und eine Zunahme der Oberflächenspannung einer wäßrigen Lösung gegen Luft bei Erwärmung wäre theoretisch kaum verständlich (s. u.). Die gleichzeitig angestellten Untersuchungen von Unger (611), auf die weiter unten noch genauer eingegangen werden soll, haben zu durchaus abweichenden Ergebnissen geführt und bei allen Stoffen ohne Ausnahme eine (theoretisch zu erwartende) Abnahme der Oberflächenspannung gegen Luft ergeben.

Gesetz der homologen Reihen und Kapillaritätsgesetz. — Den deutlichsten Beweis für das Bestehen enger Beziehungen zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungsstärke der Narkotika bildet die Entdeckung Traubes (591), daß diese Beziehungen eine mathematische Formulierung gestatten (was, wie schon erwähnt, für die Fettlöslichkeit nicht im entferntesten der Fall ist). Im Jahre 1891 hatte Traube (590) das Gesetz aufgestellt, daß äquivalente Mengen kapillaraktiver Stoffe in homologen Reihen (wie Alkohole, Ester usw.), in Wasser gelöst, die Oberflächenspannung des Wassers im Verhältnis $1 : 3 : 3^2 : 3^3 \ldots$ erniedrigen. Fühner (198, 199), der in sorgfältigen Versuchen die entwicklungshemmende Wirkung einwertiger Alkohole auf Seeigeleier untersuchte, machte die Beobachtung, daß innerhalb der homologen Reihe der einwertigen primären Alkohole mit unverzweigter Kette jedes folgende Glied dreimal so giftig war wie das vorhergehende, und wies darauf hin, daß auch aus den Versuchsergebnissen von Joffroy und Servaux (303) sowie jenen von Overton die gleiche Gesetzmäßigkeit ableitbar ist. So fand Traube in gänzlich unabhängig angestellten physiologischen Beobachtungen sein Kapillaritätsgesetz wieder, dessen Gültigkeit die Bedeutung der Oberflächenaktivität für die Erscheinungen der Narkose wohl jedem Zweifel entrückt. In der folgenden Zusammenstellung seien aus dem ansehnlichen hierüber inzwischen angesammelten Beobachtungsmaterial eine Reihe von Beispielen berechnet, welche die umfassende Gültigkeit dieser Gesetzmäßigkeit veranschaulichen und aus Versuchen mit einigermaßen zuverlässiger Methodik abgeleitet sind, unter Übergehung zahlreicher Daten, bei denen die

Art der Dosierung (z. B. Beziehung auf die Einheit des Körper gewichts) oder die verwendeten Kriterien (z. B. die Zeit bis zum Eintritt des Todes u. dgl.) aus den schon mehrfach erörterten Gründen keine exakte Einschätzung der Wirkungsstärke gestatten. Alle toxischen Dosen sind in molaren Konzentrationen angegeben und die Exponentialfaktoren Q der Wirkungssteigerung durch Division der aufeinanderfolgenden Werte ermittelt.

I. Alkohole.

Substanz	Narkotische Grenzkonzentration für Kaulquappen (Overton, 484)	Q	Aufhebung der Leitfähigkeit des Froschischiadicus (Baether, 506)	Q	Überlebendes Säugetierherz eben beeinflussende Konzentr. (Kuno, 346)	Q	Überlebenden Darm lähmende Konzentration (Kuno, 347)	Q
Methyl-	0,57		6		0,022		2,5	
		2,0		3,0		1,3		3,1
Äthyl-	0,29		2		0,017		0,8	
		2,6		6,1		3,4		4,0
Prophyl-	0,11		0,33		0,005		0,2	
		3,0		2,0		2,5		3,5
Butyl-	0,038		0,17		0,002		0,056	
		1,7		3,4		3,3		2,9
Amyl- (Gärungs)	0,023		0,05		0,0006		0,019	

Substanz	Entwicklungshemmung bei Seeigeleiern (Fühner, 199)	Q	Hämolyse von Rinderblut (Fühner und Neubauer, 208)	Q	Gerbstoffexosmose aus Pflanzenzellen (Czapek, 141)	Q	Atmungshemmung (50—70%) bei Gänseerythrocyten (Warburg, 646, 657)	Q
Methyl-	0,719		7,34		4,46		5,0	
		1,8		2,3		2,4		3,1
Äthyl-	0,408		3,24		1,88		1,6	
		3,0		3,0		2,8		2,0
Propyl-	0,136		1,08		0,67		0,8	
		3,0		3,4		3,3		5,3
Butyl-	0,0454		0,318		0,20		0,15	
		2,2		3,5		—		3,3
Amyl-	0,0204		0,091		—		0,045	
		$\sqrt{11,9}$ $=3,5$ 3,5		$\sqrt{7,6}$ $=2,8$ 2,8		—		—
Heptyl-	0,00172		0,012		—		—	
		3,4		3,0		—		—
Octyl-	0,00051		0,004		—		—	

Substanz	Zerstörung der Nierenoxydase (Vernon, 622)	Q	Zerstörung des Muskeloxydons bei 40° (Batelli u. Stern, 33)	Q	Fällung der Nukleoproteide der Leber bei 40° (Batelli u. Stern, 33)	Q	Gärungshemmung bei Acetondauerhefe (Warburg u. Wiesel, 658)	Q
Methyl-	14,0		7,54		7,24		>5,0	
		1,8		2,1		2,1		>1,3
Äthyl-	8,0		3,57		3,50		3,5	
		2,9		3,1		2,4		2,7
Propyl-	2,75		1,16		1,49		1,3	
		3,1		2,7		2,4		2,4
Butyl-	0,90		0,44		0,63		0,54	
		$\sqrt[3]{13,85}$		2,3		2,4		2,3
Amyl-	—	=2,4	0,19		0,26		0,23	
		2,4						
		2,4						
Heptyl-	0,065		—		—		—	

II. Urethane.

Substanz	Atmungshemmung (50—70%) bei Gänseerythrocyten (Warburg, 646, 657)	Q	Gärungshemmung				Zerstörung der Nierenoxydase (Vernon, 622)	Q
			(ca. 50%) bei lebender Hefe (Dorner, 154)	Q	(fast völlig) bei Acetondauerhefe (Warburg u. Wiesel, 658)	Q		
Methyl-	1,30		—		2,10		5,0	
		3,9		—		3,1		2,1
Äthyl-	0,33		0,40		0,68		2,4	
		2,5		2,1		2,4		3,3
Propyl-	0,13		0,19		0,28		0,72	
		3,0		3,2		—		—
i-Butyl-	0,043		0,06		—		—	

Substanz	Oxydationshemmung (50—70%)						Hämolyse von Rinderblut (Fühner u. Neubauer, 208)	Q
			Leberzellenbrei					
	Froschrückenmark (Usui, 612; Warburg, 657)	Q	Körnchensuspension (Warburg, 655)	Q	Wäßriges Extrakt (Warburg, 655)	Q		
Methyl-	1,30		0,96		0,200		2,40	
		2,9		2,7		2,7		2,3
Äthyl-	0,45		0,36		0,074		1,04	
		3,5		2,4		1,5		3,0
Propyl-	0,13		0,15		0,050		0,35	
		2,2		4,5		5,6		—
i-Butyl-	0,06		0,033		0,009		—	
		—		2,4		2,3		—
i-Amyl-	—		0,014		0,004		—	

III. Ketone und Essigsäureester.

Substanz	Narkotische Grenzkonzentration für Kaulquappen (Overton, 484)	Q	Zerstörung der Nierenoxydase (Vernon, 622)	Q	Gerbstoffexosmose aus Pflanzenzellen (Czapek, 141)	Q	Hämolyse von Rinderblut (Fühner u. Neubauer, 208)	Q
Aceton	0,26		7,0		0,13		—	
		3,0		2,9		2,6		—
Methyläthylketon	0,09		2,4		0,05		- -	
		3,0		3,2		3,6		—
Methylpropylketon	—		0,74		0,014		—	
		—		—		—		—
Diäthylketon	0,029		0,74		—		—	
Acetat:								
Methyl-	0,08		—		—		1,15	
		2,7		—		—		2,4
Äthyl-	0,03				—		0,47	
		3,0		—		—		3,0
Propyl-	0,01		-		—		0,16	
		2,0		—		—		3,0
Butyl-	0,005		—		—		0,047	
		2,6		—		—		—
Amyl-	0,0019		- -		—		—	

Berücksichtigt man die Kompliziertheit der meisten untersuchten Erscheinungen, die schon vielfach hervorgehobene Schwierigkeit, einen genauen Maßstab der Intensität einer Giftwirkung zu gewinnen, und den Umstand, daß schon ganz geringfügige Beimengungen anderer Stoffe zu den zum Teil schwer völlig rein erhältlichen Reagenzien die Resultate erheblich beeinflussen können, so muß im großen und ganzen die Übereinstimmung zwischen Wirkungsstärke und Kapillaritätsgesetz, die sich auf ein so großes Gebiet verschiedenartiger Wirkungen und Substanzen erstreckt, als eine recht befriedigende, zum Teil sogar als eine überraschende bezeichnet werden. Sicher sind bei einer Reihe vorliegender Beobachtungen die Abweichungen von dem Gesetz zu groß, um durch einfache Versuchsfehler erklärbar zu sein. In diesen Fällen sind wir zu der Annahme genötigt, daß neben der Oberflächenaktivität noch andere Faktoren eine ausschlaggebende Rolle spielen. Dafür, daß dies der Fall sein kann, spricht vor allem der Umstand, daß auch diese Abweichungen selbst in einer Reihe von Fällen eine ganz bestimmte Gesetzmäßigkeit erkennen lassen. Schon aus den

Beobachtungen von Vernon (619) am Schildkrötenherzen läßt sich ableiten, daß hier die höheren Alkohole eine im Verhältnis zu ihrer Oberflächenaktivität größere Giftigkeit besitzen als die niederen. Die gleiche Tatsache ist, wie schon erwähnt, von Nothmann-Zuckerkandl für die Narkose der pflanzlichen Protoplasmaströmung und von Kisch für die Hämolyse im Blute niederer Tiere beobachtet worden (vgl. S. 234f.). Vor allem aber haben die überaus sorgfältigen Untersuchungen Führers (207) eine sehr bemerkenswerte Beziehung zwischen dieser Zunahme der narkotischen Wirkungsstärke mit dem Aufsteigen in der homologen Reihe einerseits und in der tierischen Stufenleiter andererseits aufgedeckt. Um möglichst zuverlässige Werte der Wirkungsstärke zu erhalten, beschränkte sich Führer auf die Untersuchung des mit Sicherheit völlig rein erhältlichen Äthyl- und Heptylalkohols und verwendete durchwegs Versuchsobjekte, die durch recht präzise Kennzeichen, vor allem durch Einstellung der Lokomotion, den Eintritt eines bestimmten Narkosegrades erkennen ließen. Die $\sqrt[5]{}$ aus dem durch Division der eben wirksamen molaren Konzentration des Äthylalkohols durch jene des Heptylalkohols erhaltenen Quotienten ergab den durchschnittlichen Exponentialkoeffizienten der Wirkungssteigerung der aufeinanderfolgenden Glieder der homologen Reihe. Die Resultate zeigt die folgende Tabelle:

Tierart	Tierstamm	Narkotische Konzentration in Mol. p. L.		$Q = \sqrt[5]{\frac{\text{Mol. Äthylalkohol}}{\text{Mol. Heptylalkohol}}}$
		Äthylalkohol	Heptylalkohol	
Seeigeleier . .	—	0,408	0,00172	2,98
Noctiluca . .	Protozoen	0,782	0,00224	3,24
Actinia . . .	Cölenteraten	0,217	0,00043	3,47
Cydippe . . .		0,260	0,00069	3,27
Tomopteris .	Würmer	0,348	0,00077	3,39
Convoluta . .		0,305	0,00065	3,42
Spio		0,326	0,00069	3,42
Asterias . . .	Echinodermen	0,326	0,00069	3,42
Idothea . . .	Arthropoden	0,304	0,00069	3,38
Gammarus .		0,326	0,00060	3,52
Mysis		0,326	0,00060	3,52
Pecten . . .	Lamellibranchier	0,326	0,00069	3,42
Solen		0,326	0,00069	3,42
Physa	Gastropoden	0,391	0,00069	3,56
Aeolis		0,326	0,00052	3,60
Sepiola	Cephalopoden	0,260	0,00013	4,57

Tierart	Tierstamm		Narkotische Konzentration in Mol. p. L. Äthylalkohol	Narkotische Konzentration in Mol. p. L. Heptylalkohol	$Q = \sqrt[5]{\frac{\text{Mol. Äthylalkohol}}{\text{Mol. Heptylalkohol}}}$
Amphioxus .	Acranier		0,326	0,00034	3,95
Phoxinus . .	Fische	Wirbeltiere	0,261	0,00028	3,92
Cyclopterus .	Fische	Wirbeltiere	0,304	0,000215	4,26
Pleuronectes .	Fische	Wirbeltiere	0,326	0,000224	4,29
Triton . . .	Amphibien	Wirbeltiere	0,271	0,00030	3,90
Rana	Amphibien	Wirbeltiere	0,304	0,00030	3,99

Während die Wirksamkeit des Äthylalkohols in den verschiedenen Tierreihen im großen und ganzen unverändert bleibt, nimmt die Empfindlichkeit für den Heptylalkohol deutlich zu, so daß dieser z. B. für den Fisch Cyclopterus dreimal so giftig ist wie für den Wurm Convoluta. Zur Erklärung dieser merkwürdigen Gesetzmäßigkeit hat Fühner die Hypothese aufgestellt, daß diese Erscheinung auf dem Anwachsen des Lipoidgehaltes des Zentralnervensystems mit fortschreitender Organisation beruhe. Infolgedessen würde sich neben der Oberflächenaktivität in wachsendem Maße auch der Teilungskoeffizient geltend machen, der bei den höheren Alkoholen ein viel größerer ist als bei den niederen. Wir haben bereits früher dargelegt (vgl. S. 226), daß diese Hypothese, die sich auf keinerlei direkte Beweisgründe, sondern lediglich auf die Analogie zu dem Anwachsen des Lipoidgehaltes des Gehirns bei der menschlichen Ontogenese stützt, jeder sicheren Grundlage entbehrt, da die Zunahme des Lipoidgehaltes in den ersten Lebensperioden einfach mit der Ausbildung der Markscheiden und der zunehmenden Nervenfasermasse zusammenhängt und zu keinerlei Schlußfolgerungen auf Grundlage des biogenetischen Grundgesetzes berechtigt. Andererseits ist es freilich nicht verständlich, wieso Traube (599, Anm. S. 295/296) die von Fühner entdeckte Erscheinung einfach nach dem Gibbssche Theorem erklären will, durch den Hinweis, daß bei vergrößerter Oberfläche des Zentralnervensystems mehr Heptylalkohol adsorbiert werden müsse; denn wenn die Adsorption eine alleinige Folge der Oberflächenaktivität sein soll, dann müßte eben das Verhältnis der Wirkungsstärken das gleiche bleiben, da die Oberfläche sich ja auch für den Äthylalkohol in gleicher Weise vergrößert. Anderenfalls wäre überhaupt die Allgemeingültigkeit des Kapillaritätsgesetzes unter den verschiedensten Massen- und Oberflächenverhältnissen gar nicht verständlich.

Nach Chapman (122) würde die hemmende Wirkung, welche die Narkotika auf eine Reihe von Fermenten (Invertin, Pepsin, Trypsin, Lipase) ausüben, keinerlei Beziehung zur Oberflächenaktivität erkennen lassen, und in völligem Gegensatz zu dem im vorangehenden erörterten Verhalten würde für isokapillare Lösungen die Giftigkeit in der homologen Reihe immer mehr abnehmen. Meyerhof (440) hat die Exaktheit dieser zum Teil in schroffem Widerspruch zu seinen eigenen Versuchsergebnissen stehenden Resultate angezweifelt. Daß aber hier noch nicht zu übersehende Komplikationen vorliegen können, geht auf das klarste aus den schon früher (vgl. S. 227) besprochenen Versuchen von Vernon (624) hervor, der die narkotische Wirksamkeit homologer Stoffe auf Kaulquappen verschiedenen Lebensalters untersuchte, und hierbei fand, daß die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber den einzelnen narkotischen Stoffen sich während der ontogenetischen Entwicklung in ganz ungleichmäßiger Weise verändert, für die Alkohole z. B. gerade in entgegengesetztem Sinne wie in den Versuchen von Fühner. Auch der Quotient der Wirkungssteigerung war für die aufeinanderfolgenden Alkohole nicht dem Kapillaritätsgesetze entsprechend konstant, sondern stieg z. B. für die $^1/_2$ Tag alten Tiere von 2,5 zwischen Methyl- und Äthylalkohol auf 6,3 zwischen Propyl- und Butylalkohol, um dann wieder auf 3,0 zwischen Heptyl- und Oktylalkohol abzusinken. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß, abgesehen von den vielleicht nicht unbeträchtlichen Fehlerquellen der Methodik, die Werte der höheren Alkohole mit einer gewissen Unsicherheit dadurch behaftet sind, daß sie wegen ihrer sehr geringen Wasserlöslichkeit (entsprechend dem auch von Fühner eingeschlagenen Verfahren) mit etwas Äthylalkohol vermischt wurden, der bei der Berechnung der Wirkungsstärke mitberücksichtigt wurde. Ferner ist die Annahme, daß der den Berechnungen zugrunde gelegte n-Amylalkohol doppelt so stark wirke wie der zu den Versuchen verwendete i-Amylalkohol willkürlich. Auch bei den Urethanen würde nach Vernon die Empfindlichkeit mit dem Alter abnehmen und der Quotient der Wirkungssteigerung eine starke Veränderlichkeit zeigen, indem er von den extrem hohen Werten von 6,0—8,6 (!) zwischen Methyl- und Äthylurethan auf den normalen Wert von etwa 3 bei den höheren Gliedern absinke. Alle diese Resultate weisen jedenfalls auf die Mitwirkung noch unbekannter Faktoren hin.

Diese können trotz der großen Verschiedenheit der beobachteten Abweichungen relativ einfacher physikalisch-chemischer Natur sein. Berczeller und Hetenyi (47, 48), welche die Adsorptionsverdrängung durch verschiedene Alkohole an der Grenzfläche flüssig-gasförmig und fest-flüssig untersuchten, fanden, daß zwar äquimolekulare Lösungen im allgemeinen umso stärker verdrängend wirken, je oberflächenaktiver sie sind, daß aber isokapillare Lösungen keineswegs die gleiche Wirkung ausüben, ja, daß „sogar die Reihenfolge der Wirksamkeit der Alkohole auf die Oberflächenspannung verschiedener Substanzen eine verschiedene ist" (47, S. 124). Im allgemeinen wirkten von isokapillaren Lösungen die konzentrierteren stärker, so daß die niederen Glieder der homologen Reihe die relativ wirksameren waren, doch wurde auch das umgekehrte Verhalten beobachtet, z. B. bei alkalischen Lezithinlösungen, eine Erscheinung, die die Autoren mit der von Kisch (vgl. S. 235) beobachteten stärkeren hämolytischen Wirksamkeit der höheren Glieder der Reihe in Zusammenhang bringen. Jedenfalls zeigen diese schon unter den einfachsten Verhältnissen in vitro feststellbaren Differenzen, daß wir von einer ausreichenden Analyse noch weit entfernt sind, andererseits von einer solchen aber auch noch weitgehende Aufklärungen der an den lebenden Organismen zu beobachtenden Erscheinungen erhoffen dürfen.

Schryver (547) hat die Aufmerksamkeit auf die Wirkung gelenkt, welche oberflächenaktive Substanzen wie die Narkotika auf die Gelbildung ausüben. Er beobachtete, daß die Narkotika auf die in der Wärme in Anwesenheit von Ca-Salzen eintretende Bildung eines Gels von Natriumcholat eine hemmende Wirkung ausüben, die in einer Verlängerung der Gelbildungszeit zum Ausdruck kommt, und im allgemeinen ihrer Fähigkeit, die Oberflächenspannung wäßriger Lösungen zu erniedrigen, parallel geht. Dieser Parallelismus zeigte aber bemerkenswerterweise die gleichen Ausnahmen, die, wie früher (vgl. S. 233) erwähnt, Czapek bei Vergleich der Oberflächenaktivität mit der eine Exosmose bedingenden Wirkung verschiedener Stoffe beobachtet hatte. Dagegen ergab sich eine fast völlige Übereinstimmung in der Reihenfolge der Wirkungsstärken, mit der die Narkotika die Gelbildung verzögern und (nach Overton) Kaulquappen narkotisieren. Auf Grund dieser (noch nicht abgeschlossenen) Versuche lehnt Schryver sowohl die Czapekschen rein mechanischen Vorstellungen über das Zustandekommen der Zytolyse, wie die Li-

poidtheorie (zu der bei seinen Versuchen mit Natriumcholatgel keinerlei Beziehungen gegeben sind) ab und entwickelt die Anschauung, daß die normale Semipermeabilität der Zellen von der Anwesenheit gelbildender Substanzen abhänge, die (ohne selbst zu den Lipoiden oder Eiweißkörpern zu gehören) die anderen Bestandteile der Oberfläche zusammenhalten. Auf der Störung dieser für die normale Zellfunktion erforderlichen Struktur würde die Wirkung der Narkotika beruhen, wobei angenommen ist, daß der Intensität der Gelbildungshemmung die Intensität der „desaggregierenden" Wirkung auf ein schon vorhandenes Gel entspricht. In der Tat konnten Traube und Köhler (605) in weiterem Verfolg der Schryverschen Versuche eine der Gelbildungshemmung entsprechende gellösende Wirkung der Narkotika feststellen.

Ohne die Möglichkeit einer Bedeutung dieser noch weitere Untersuchungen erfordernden neuen Gesichtspunkte abzustreiten, müssen doch wohl die von Schryver geäußerten Vorstellungen als in ihrer Allgemeinheit ungenügend fundiert abgelehnt werden. Ebensowenig scheint es angängig, mit Traube den Parallelismus zwischen Wirkungsstärke und Gellösungsvermögen der Narkotika, sowie deren zuerst von Billard und Dieulafé (73) und neuerdings auch von Traube (601) hervorgehobenen vermindernden Einfluß auf die innere Reibung mit einer hierdurch bedingten Erleichterung des Eindringens der Narkotika in die Zellen in Zusammenhang zu bringen, da dieses Moment höchstens für die Geschwindigkeit des Eintritts der Narkose von Bedeutung sein könnte, während es sich bei der Feststellung der narkotischen Konzentrationen um einen Gleichgewichtszustand handelt. (Vgl. auch die später [Kap. VII,2] zu erwähnenden Versuche von Heilbronn [261] über eine reversible Vermehrung der Viskosität pflanzlichen Plasmas unter dem Einfluß von Äther. An Lezithinemulsionen haben Handovsky und Wagner [247 a], an Olivenöl Bubanovič [97] keine merkliche Beeinflussung der Viskosität durch kleine Mengen indifferenter Narkotika feststellen können).

Oberflächenspannung an der Grenzfläche flüssig-flüssig. — Gegen die theoretischen Deduktionen von Traube und Czapek ist der prinzipielle Einwand erhoben worden, daß sie sich durchwegs auf die Bestimmung der Oberflächenspannung gegen Luft stützen, die keinerlei Schlußfolgerungen auf die Oberflächen-

spannung an der Grenzfläche zweier flüssigen Phasen gestattet, wie sie im Organismus allein in Betracht kommt. Obwohl dieser Einwand zutreffend ist (so ist z. B. nach Lóránt [397] die Oberflächenspannung von Äther gegen Wasser um 37—38 % kleiner, jene von Chloroform um 4—6 % größer als die gegen Luft), so kann doch angesichts der Fülle des im vorangehenden zusammengestellten Materials, die wohl jeden Zufall ausschließt, kaum daran gezweifelt werden, daß ein weitgehender Parallelismus zu den im Organismus wirksamen Grenzflächenspannungen vorliegen muß. Andererseits kann aber gerade der auch von Traube verschiedentlich hervorgehobene Umstand, daß nicht bloß der Haftdruck an Wasser, sondern auch derjenige an den Stoffen der Zellmembran und Zellkörper für Eindringen, Adsorption und Verteilung der oberflächenaktiven Substanzen von Bedeutung sein muß (vgl. auch Somogyi, 560), vielleicht am ehesten die Erklärungsmöglichkeiten für die im vorangehenden erörterten Abweichungen von den sonst beobachteten Gesetzmäßigkeiten in sich bergen.

Auch muß darauf hingewiesen werden, daß die für die narkotische Wirksamkeit maßgebenden Eigenschaften einer Substanz in der Oberflächenspannung gegen Luft sehr wohl getreuer zum Ausdruck kommen können als in jener gegen ein beliebiges flüssiges Medium. Denn im ersteren Falle kommt eben lediglich der Haftdruck in der wäßrigen Phase in Betracht, die Oberflächenspannung an der Grenze zweier Flüssigkeiten dagegen ist nach Antonow (14) gleich der Differenz der Oberflächenspannungen beider Phasen, hängt also auch von jener des anderen Lösungsmittels ab, dessen Eigenschaften von jenen der Zellstoffe im allgemeinen beträchtlich abweichen werden. Auf diese Weise mag es sich erklären, daß die bisher vorliegenden Angaben über die Grenzflächenspannung von Narkoticis an der Trennungsfläche flüssig-flüssig zum Teil viel schlechter mit den Wirkungsstärken übereinstimmen als die vorher besprochenen.

So konnte Bubanovič (96) für die Grenzfläche Öl-Wasser unter den untersuchten Narkoticis Chloroform, Äthylalkohol und Chloralhydrat überhaupt nur bei dem letzteren einen deutlichen (vermindernden) Einfluß auf die Oberflächenspannung feststellen, während Lóránt (397) an der Grenzfläche von Benzol und Nitrobenzol gegen Wasser sowohl beim Chloralhydrat wie beim Alkohol eine starke oberflächenspannungsvermindernde Wirkung beobachtete.

Eingehendere Untersuchungen hat Unger (611) über die Oberflächenspannung wäßriger Narkotikumlösungen gegen Öl und ihre Beeinflussung durch Temperaturänderungen mit Salicylamid, Benzamid, Monacetin, Chloralhydrat, Aceton und Äthylalkohol angestellt, von der Frage ausgehend, ob die schon wiederholt erörterte gegensinnige Beeinflussung, welche die Wirkungsstärke der drei ersten und der drei letzten dieser Stoffe gegenüber verschiedenen Versuchsobjekten bei Temperaturänderungen erfährt (vgl. S. 184, 212, 224), mit der Oberflächenaktivität in Zusammenhang steht. Eine Beziehung zu der Grenzflächenspannung gegen Luft konnte Unger im Gegensatz zu v. Issekutz (295, vgl. S. 235) nicht nachweisen; dies erscheint theoretisch wohl verständlich, weil die Oberflächenspannung beim kritischen Punkt schließlich den Wert Null erreicht, so daß sich bei allen Stoffen mit Erhöhung der Temperatur eine Abnahme derselben erwarten läßt (vgl. Freundlich, 182, S. 32 und 130), wie eine solche von Unger auch gefunden wurde. Anders verhält es sich an der Trennungsfläche flüssig-flüssig. Hier ist eine Änderung der Grenzflächenspannung nach beiden Richtungen wohl denkbar, wenn die Änderung, die der Haftdruck bei verschiedener Temperatur erfährt, in den beiden Phasen eine ungleiche ist. In der Tat hatte Antonow (14) für die Grenzfläche Wasser: Äther eine Zunahme der Oberflächenspannung mit Temperaturerhöhung gefunden, und Lewis (367) beobachtet, daß bei steigender Temperatur die Grenzflächenspannung Wasser: Kohlenwasserstofföl eine Abnahme, bei Zusatz von 3% Natriumglykocholat dagegen eine Zunahme erfährt. Auch Unger konnte ein ungleiches Verhalten feststellen, indem bei Temperaturerhöhung um 40° Monacetin und Chloralhydrat (vielleicht in Zusammenhang mit ihrer Zersetzlichkeit) eine Zunahme, die übrigen vier eine Abnahme der Oberflächenspannung gegen Öl zeigten. Aber zu der physiologischen Wirksamkeit war, wie ersichtlich, nicht die geringste Beziehung nachweisbar. Die Hoffnung, durch Untersuchungen über die Grenzflächenspannung an der Trennungsfläche flüssig-flüssig unsere Erkenntnis zu fördern, muß also — wohl aus den vorhin erwähnten Gründen — im allgemeinen fallen gelassen werden. (Einige Versuche von Clowes (130) sollen später [Kap. VIII, 1] Erwähnung finden).

Zum Schluß möge noch darauf hingewiesen sein, daß die Haftdrucktheorie Traubes an sich genau so wenig eine Theorie der Narkose bedeutet wie die Lipoidtheorie. Beide versuchen, aus

gehend von der Erkenntnis des Zusammenhanges zwischen Wirkungsstärke und Konzentration des Narkotikums im Zellinneren, die für die Ansammlung der Narkotika in letzterem maßgebenden Bedingungen festzulegen; beide geben eine Theorie der Giftigkeit der Narkotika, aber keine Theorie der Narkose. Während aber die Lipoidtheorie, um zu einer solchen zu gelangen, sich auf die große Bedeutung der in Wahrheit noch gänzlich unbekannten Funktionen der Lipoide im Zellhaushalt berufen muß, hat, wie wir gleich sehen werden, die Anschauung, nach welcher die Oberflächenaktivität den ausschlaggebenden Faktor der Giftigkeit darstellt, abgesehen von ihrer viel allgemeineren Anwendbarkeit auch den Vorteil voraus, daß sie in einfacher und natürlicher Weiterentwicklung zu Vorstellungen führt, die in der Tat ein Verständnis des inneren Mechanismus der Narkose anbahnen.

VI. Theorie der Molekularverbindungen.

Ehe wir auf diese Theorien näher eingehen, sei noch kurz der neueren Vorstellungen gedacht, welche das Wesen der Narkose nicht einfach in einer physikalisch-chemischen Zustandsänderung des Protoplasmas, sondern in einer chemischen Bindung des Narkotikums und einer dadurch bedingten Lähmung der normalen Labilität und Aktivität der lebendigen Substanz sehen wollen.

Bereits früher (vgl. S. 134, 150) ist erwähnt worden, daß Verworn in Analogie zu A. v. Baeyers Oxoniumtheorie die Narkose durch eine „Blockade des Biogenmoleküls“ zu erklären suchte, bedingt durch eine vom Partiardruck des Narkotikums abhängige Anlagerung desselben an den Sauerstoff des Biogen moleküls. Zu der analogen Vorstellung einer von dem Partiardruck des Narkotikums abhängigen labilen Eiweißverbindung gelangten Moore und Roaf (455, 456) auf Grund ihrer schon mehrfach zitierten Untersuchungen über die Absorption von Narkotikumdämpfen durch Serum und Gewebsextrakte, und auch Sherrington und Sowton (557) deuteten ihre Beobachtung, daß das Chloroform in einer Salzlösung für das Herz etwa 12 mal so giftig ist als im Blut und daher im ersteren Falle eine viel größere Lösungstension besitzt, im Sinne einer derartigen Verbindung. Die gleiche Anschauung äußerten für das Stovain Baglioni und Pilotti (29), welche beobachteten, daß Lösungen, die etwa eine Stunde mit den Ischiadicis von Fröschen in Berührung gewesen waren, eine deutliche Abnahme der Giftigkeit erfuhren, so daß die Aufhebung

der Leitfähigkeit eines neuen Nerven in ihnen langsamer eintrat als in frischen Lösungen. Diese Entgiftungsfähigkeit der Nervensubstanz wurde durch vorheriges Kochen aufgehoben.

Nun liegt es bei der außerordentlichen Verschiedenheit des chemischen Aufbaues der Narkotika und bei der großen chemischen Indifferenz eines Teiles derselben auf der Hand, daß es sich nicht um „chemische Verbindungen" im üblichen Sinne handeln kann, bei denen die „Atomvalenzen" ausschlaggebend sind. Und so hat denn neuerdings Mathews (426) die bereits bei Besprechung des Mechanismus der Oxydationshemmung (vgl. S. 150) näher dargelegte Theorie aufgestellt, daß die Narkotika mit Hilfe ihrer auf rechnerischem Wege zu ermittelnden „Restvalenzen" mit dem Protoplasma Molekularverbindungen eingehen. Da Mathews zu derartigen Molekularverbindungen auch alle Vereinigungen von gelöster Substanz und Lösungsmittel rechnet, so muß es der Weiterentwicklung der physikalischen Chemie überlassen bleiben, inwieweit die von ihm geäußerten Ideen sich für das Verständnis dieser Erscheinungen nützlich erweisen werden. Die von Mathews über den Mechanismus der Narkose geäußerten speziellen Anschauungen erscheinen, wie früher ausgeführt, nicht haltbar, und so begnügen wir uns hier mit der Feststellung, daß auch die Theorie der Molekularverbindungen im Grunde auf die physikalisch-chemischen Erscheinungen der Lösung und Adsorption hinausläuft, die auch im Mittelpunkt der in den folgenden Abschnitten zu erörternden Vorstellungen stehen.

VII. Koagulationstheorie der Narkose.

1. Koagulierende Wirkung der Narkotika.

Der Begründer der Erkenntnis von der allgemein physiologischen Bedeutung der Narkose, Cl. Bernard (50, S. 155; 51, S. 266), war auch der erste, der ihren Mechanismus auf eine allgemeine physikalisch-chemische Zustandsänderung des Protoplasmas zurückzuführen suchte, und Beobachtungen aus neuester Zeit haben eine Reihe von Autoren veranlaßt, auf diese älteste allgemeine Theorie der Narkose wieder zurückzugreifen. Bernard ging aus von der bereits in einem früheren Abschnitt dieses Buches (vgl. S. 87) näher erörterten Erscheinung der Chloroformstarre der Muskeln. Er beobachtete, daß bei schwachen Dosen an Stelle der „rigidité chloroformique" eine reversible „semi-coagulation" auftritt, in

der vielleicht ganz allgemein das Wesen der Narkose zu suchen sei. Auch die Nervenzellen könnten möglicherweise eine derartige physikalisch-chemische Zustandsänderung erfahren, wofür ihm die Beobachtung zu sprechen schien, daß Nerven bei direkter Einwirkung von Chloroform gleichzeitig mit ihrer Erregbarkeit auch ihre Transparenz verlieren, welche Veränderung bei nicht zu starker Einwirkung wieder dem ursprünglichen Zustande Platz machen könne. Da der Ablauf der Lebenserscheinungen an die normalen Bedingungen des Wassergehaltes und der Halbflüssigkeit („d'humidité et de semi-fluidité") gebunden sei, würde das Aufhören dieses Zustandes bei Eintritt einer Koagulation das Aufhören der Funktion bedingen, so wie etwa das Erstarren des Wassers beim Gefrieren seine mechanischen Eigenschaften verändert, die bei Rückkehr zum flüssigen Zustande wieder erscheinen.

Hat Bernard auch als erster diese Theorie klar ausgesprochen, so findet sich doch eine Andeutung ganz analoger Vorstellungen bereits früher in einer Mitteilung von Ranke (509). Dieser hatte, wie schon erwähnt (vgl. S. 87), gleichfalls der Ursache der Narkosestarre der Muskulatur nachgeforscht und sie in einer unmittelbaren Einwirkung der Narkotikumdämpfe auf die Muskelsubstanz gefunden, da klar filtrierte Myosinlösung (hergestellt durch Verreiben von Muskeln mit Sand und Verdünnen mit 0,7 %iger Kochsalzlösung) bei Einwirkung von Chloroformdampf nach etwa ³/₄ Stunden, langsamer bei Einwirkung von Äther- und Alkoholdampf, eine Trübung erfuhr, während sie sonst tagelang klar blieb. Er beobachtete nun, daß auch klar filtrierte Lösung von Nervensubstanz (aus Gehirn in gleicher Weise wie die Myosinlösung hergestellt) durch die Dämpfe dieser Stoffe getrübt wurde (allerdings viel langsamer), und äußerte die Ansicht, daß in der Analogie der Wirkung der Narkotika auf Muskeln und Nerven sowie auf das Eiweiß dieser Gewebe vielleicht der Schlüssel für das Verständnis ihrer Wirkung liege.

Auf Grund histologischer Beobachtungen über eine Trübung des Protoplasmas und ein Dunklerwerden der Zwischensubstanz der Ganglien unter der Einwirkung schlafmachender Stoffe, kam, wie schon früher (vgl. S. 129) erwähnt, Binz (74, 77, 78, Wilhelm, 667) speziell für die Hirnnarkose zu der Vorstellung einer durch chemische Bindung der Narkotika bedingten Änderung des Stoffwechsels, und deutete die beobachteten Strukturänderungen später unter Hinweis auf die Versuche von Ranke und Bernard gleichfalls

als eine Gerinnung des Protoplasmas, welcher Auffassung sich Ranke (510) in der ausführlicheren Mitteilung seiner Versuche mit dem Vorbehalt anschloß, daß es sich bei der Narkose nicht um eine (erst bei fortgesetzter Einwirkung erfolgende) wirkliche Gerinnung, sondern um eine erst in den Ganglienzellen der Hirnrinde, später auch in den Nerven- und Muskelfasern eintretende „vorübergehende Fixierung der Eiweißmoleküle" handle.

Die von Ranke zuerst beobachtete Ausflockung von Eiweißlösungen durch Chloroform wurde später von Salkowski (531, 534) und von Formánek (176) neu entdeckt und von Moore und Roaf (455, 456) genauer untersucht. Diese letzteren stellten zuerst fest, daß auch Lipoidemulsionen durch Zusatz von Chloroform völlig ausgeflockt werden, und wiesen auf die wahrscheinliche Beziehung dieser Erscheinung zu der Herabsetzung der Oberflächenspannung hin, welcher Zusammenhang dann von Pribram (496) in Gemeinschaft mit Goldschmidt (221) speziell für die Ausfällung von Lecithinsuspensionen hervorgehoben wurde. Daß ferner die schon lange bekannte eiweißfällende Wirkung der Alkohole nach den Beobachtungen von Spiro (562) in ihrer Intensität dem Gesetz der homologen Reihen und der verzweigten Ketten unterworfen ist, wurde schon früher erwähnt (vgl. S. 198, 200). Alle diese Beobachtungen sind jedoch nicht in Hinblick auf eine Koagulationstheorie der Narkose angestellt worden.

Sieht man ab von einer gelegentlichen Diskussionsbemerkung von Jacobj (297), der im Anschluß an Bürkers früher (vgl. S. 152) erörterte Erstickungstheorie der Narkose nicht die Sauerstoffentziehung als solche, sondern eine durch das Auftreten von sauren Erstickungsstoffen bedingte und die freie Reaktionsfähigkeit des Protoplasmas behindernde Agglutination und Polymerisation der Eiweißmoleküle für den Mechanismus der Narkose verantwortlich machen wollte, so ist erst in neuester Zeit durch Warburg der dispersitätsvermindernde Einfluß der Narkotika wieder zur Erklärung ihrer Wirkungen mit herangezogen worden. Warburg (658) hatte (in Versuchen mit Wiesel), wie schon früher (vgl. S. 156) erwähnt, beobachtet, daß die oxydationshemmende Wirkung der Narkotika in auffälliger Weise ihrer Fähigkeit parallel geht, in Hefepreßsaft Niederschläge hervorzurufen, und gelangte so zu der Vorstellung (651), daß die Wirkung der Narkose auf die Atmung in der Ausflockung oder doch Verminderung des Dispersitätsgrades eines Atmungsenzyms beruhe, dessen wirksame Oberfläche hier-

durch eine Verkleinerung erfahre. Zugunsten dieser Auffassung lassen sich weiter die Beobachtungen von Batelli und Stern (33) anführen, daß die Konzentration, in welcher die Narkotika die Wirkung der von den Verfassern als „Oxydone“ (vgl. S. 156) bezeichneten, eine Oxydation von Bernsteinsäure bewirkenden Fermente hemmen bzw. aufheben, und jene, in welcher sie die in wäßrigen Gewebsextrakten enthaltenen Nucleoproteide ausfällen, eine auffällige Übereinstimmung aufweisen, wie u. a. die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Beispiele zeigen:

Narkotikum	Molare Konzentrationen, welche in Lebersubstanz	
	die Oxydonwirkung gänzlich aufheben	die Nucleoproteide völlig ausfällen
Methylalkohol . . .	5,78	6,31
Äthylalkohol	2,97	3,33
Propylalkohol . . .	1,09	1,44
i-Butylalkohol . . .	0,41	0,46
i-Amylalkohol . . .	0,18	0,24
Methyläthylketon . .	0,82	0,94
Methylpropylketon .	0,34	0,39
Äthylurethan . . .	0,95	1,06
Propylurethan . . .	0,39	0,48

Gegen den Versuch der Verfasser, auf Grund ihrer Beobachtungen die oxydonzerstörende Wirkung der Narkotika auf eine Beeinflussung der Eiweißkörper zurückzuführen, ist Vernon (621—623, 625) auf das entschiedenste und mit teilweise recht gewaltsamer Kritik zu Felde gezogen, und hat die Abhängigkeit der bereits vorher von ihm beschriebenen Zerstörung der Indophenoloxydase durch die Narkotika von der Lipoidstruktur zu erweisen gesucht. Aber ganz abgesehen davon, daß Batelli und Stern (35, 36) auch für die Vernonsche Oxydase ebenso wie für die, nach völliger Zerstörung der Zellstruktur durch Zerreiben, mit alkalischer Lösung extrahierten Oxydationsfermente den gleichen weitgehenden Parallelismus zwischen ihrer Hemmung und der Fällung der Nucleoproteide durch Narkotika feststellen konnten, gründet sich die ganze Argumentation Vernons, wie schon früher erwähnt, auf einen Zirkelschluß, da sie die Abhängigkeit der Oxydasewirkung von Lipoiden durch einen Parallelismus der oxydasezerstörenden mit den narkotisch und

hämolytisch wirkenden Narkotikumkonzentrationen zu erweisen sucht, ohne zu berücksichtigen, daß auch die Abhängigkeit der letzteren Wirkungsweisen von Lipoiden eine unbewiesene Hypothese darstellt.

Auch die hemmende Wirkung, welche die Alkohole auf die Verdauungsfermente ausüben, dürfte nach Chapman (122) mit ihrer koagulierenden Wirkung auf Eiweißkörper in Zusammenhang zu bringen sein, da die wirksamen Konzentrationen in beiden Fällen einander nahe stehen. Durch eine dispersitätsvermindernde Wirkung sucht Cloetta (129) auch den Mechanismus der Magnesiumnarkose zu erklären.

Schließlich sei als ein Argument zugunsten der Koagulationstheorie noch eine bemerkenswerte pflanzenphysiologische Beobachtungsreihe aus neuester Zeit angeführt. Heilbronn (261) untersuchte die Viskosität des Plasmas unter verschiedenen Bedingungen, indem er an Schnitten durch Stärkescheiden von Vicia faba und Koleoptilen des Hafers die Geschwindigkeit maß, mit welcher die (nach Haberlandt der Auslösung der geotropischen Krümmung dienenden) „Statolithen-Stärkekörner" bei Drehung des vertikal gestellten Mikroskop-Objekttisches um 180° von der oberen zur unteren Querwand der Zellen fallen. Bei Untersuchung des Einflusses von Äther fand er, daß die Fallgeschwindigkeit bei der Bohne in 1—5 %igen Verdünnungen von konzentriertem Ätherwasser eine Beschleunigung, und zwischen 5 und 10 % eine Verlangsamung erfährt, und daß zwischen 10 und 20 % das Fallen gänzlich unterbleibt, also eine „physikalische Starre" eintritt, die bei noch höherer Konzentration irreversibel wird, so daß auch nach 2—3stündigem Aufenthalt in ätherfreiem Wasser keine Verlagerung der Stärkekörner mehr eintritt. An Haferkoleoptilen trat in 15—20 %iger Verdünnung von Ätherwasser (= ca. 1,6 Vol.-% Ätherlösung) Narkosestarre ein, die sich selbst nach lange (bis zu 2 Stunden) dauernder Narkose im Verlaufe von 30—40 Minuten in ätherfreiem Medium wieder löste. (Vgl. im Gegensatze hierzu die früher [S. 244] erwähnten Beobachtungen über Verminderung der inneren Reibung durch Narkotika).

2. Zustandekommen der koagulierenden Wirkung.

Ehe wir auf die Erörterung eingehen, ob eine Ausflockung bzw. Dispersitätsverminderung von Protoplasmasubstanzen als Erklärungsprinzip der Narkose einer allgemeinen Anwendbarkeit

fähig ist, sei kurz die Frage nach dem Zustandekommen dieser Erscheinung besprochen. Zu einer völligen Klarheit zu gelangen, wird freilich vorläufig kaum möglich sein, da wir über die Beständigkeitsbedingungen der Lösungen von Emulsionskolloiden noch in vieler Hinsicht im Dunkeln sind. Daß auch hier wieder die Lipoidlöslichkeit der Narkotika keine Rolle zu spielen braucht, bedarf wohl keiner weiteren Diskussion. Die durch die Narkotika bedingte Änderung des Dispersitätsgrades der organischen Kolloide kann einen zweifachen Angriffspunkt haben, das Dispersionsmittel und die disperse Phase. Sieht man die Hauptbedingung der Beständigkeit eines Sols in der elektrischen Ladung seiner Teilchen, so kommen für die Beeinflussung des Dispersionsmittels wohl vor allem Änderungen der Dielektrizitätskonstanten in Betracht, die in der Tat dem Gesetz der homologen Reihen folgen und auf die schon Lepeschkin (359) die koagulierende Wirkung der Narkotika bei höherer Konzentration zurückgeführt hat. Die Dielekizitätskonstante beträgt (für Luft = 1 bei 18°) nach Küster und Thiel (350, S. 136):

Amylalkohol	16
Isobutylalkohol	19
Propylalkohol	22
Äthylalkohol	26
Methylalkohol	32
Wasser	80

Die Verminderung der Dielektrizitätskonstante könnte durch die entsprechende Zunahme der Anziehungskraft verschieden geladener Teilchen deren Vereinigung begünstigen. Nicht minder geeignet hierfür aber erscheint auch die Oberflächenaktivität der Narkotika, auf deren Beziehung zur Fällungskraft, wie schon erwähnt, bereits Přibram (496) hingewiesen hat. Nach Traube (599, S. 299) würde die durch die Narkotika erzeugte Verminderung des Binnendruckes und der Oberflächenspannung die gelösten Teilchen, auch wenn es sich um Kolloide handelt, unter geringeren Druck stellen oder „ihren Haftdruck lockern"; dann aber werden die Kolloidteilchen ihrer Neigung zur Aggregation leichter folgen können.

Aber auch für die Beeinflussung der dispersen Phase sind durch die Oberflächenaktivität und die damit einhergehende leichte Adsorbierbarkeit der Narkotika Bedingungen gegeben, die ver

mutlich noch größere Bedeutung besitzen dürften. Sehr bemerkenswerte Beobachtungen in dieser Hinsicht verdanken wir Calugareanu (118). Er fand, daß wenn man zu wäßrigen kolloidalen Lösungen von Lipoiden oder Harzen ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel (Chloroform, Äther usw.) hinzusetzt, eine milchige Trübung entsteht, bei der die vorher unter dem Mikroskop homogene Lösung sich in eine mikroskopisch zerlegbare Emulsion verwandelt. Beim Stehen an der Luft, besonders rasch bei Erwärmung oder im Vakuum, verschwindet die milchige Trübung wieder und die Lipoidlösung gewinnt ihr ursprüngliches Aussehen. Die Ursache dieser Erscheinung liegt, wie besonders durch die mikroskopische Untersuchung erhärtet werden konnte, offenbar darin, daß die Kolloidteilchen durch Adsorption des Narkotikums sich bis zu mikroskopischer Sichtbarkeit vergrößern; nach Abdampfen des Narkotikums wird ihr Umfang wieder zu Mikronengröße reduziert.

Auch Loewe (393) kommt bei seinen eingehenden physikalisch-chemischen Betrachtungen zu dem Resultat, daß die Lipoidteilchen (und es besteht kein Bedenken, seine einseitig auf die Lipoide beschränkten Deduktionen auch auf andere hydrophile organische Kolloide auszudehnen) durch Adsorption der Narkotika aus hydror philen in hydrophobe Kolloide umgewandelt werden; und zwa- erfolgt diese Umwandlung nicht durch adsorptive Verdrängung des Bindungswassers, sondern ohne Verlust desselben, durch Adsorption seitens des ganzen Kolloid-Bindungswasser-Komplexes. Denn die von dem Gehalt an freiem Wasser abhängige Ionenpermeabilität nimmt, wie Loewe in Versuchen, die uns im nächsten Abschnitte noch beschäftigen sollen, zeigen konnte, bei künstlichen Lipoidmembranen unter dem Einfluß der Narkotika ab und nicht zu, wie dies bei einem Freiwerden von Bindungswasser der Fall sein müßte. Da die kolloidalen Lösungen hydrophober Kolloide eine viel geringere Beständigkeit besitzen, so erklärt die Adsorption der Narkotika durch die Kolloidteilchen auch die Aggregation und schließlich Ausflockung derselben.

Nach Freundlich und Rona (184) wurde das Zusammenwirken beider Faktoren, der leichten Adsorbierbarkeit und der Änderung der Dielektrizitätskonstanten, die koagulierende Wirkung der Narkotika bedingen, die sie überhaupt nicht für eine direkte, sondern für eine indirekte ansehen. In Analogie zu den Ergebnissen von Versuchen über die Sensibilisierung der

Elektrolytfällung des Eisenhydroxydsols durch kapillaraktive Stoffe, wie Amylalkohol, Urethane etc. nehmen sie an, daß es sich auch bei den in den Zellen und deren Extrakten beobachteten Ausflockungen durch Narkotika um eine Sensibilisierung der fällenden Wirkung der ja überall vorhandenen Elektrolyse handelt. Diese Sensibilisierung würde nach ihnen wahrscheinlich dadurch zustande kommen, daß die an den Teilchen der dispersen Phase adsorbierten Narkotika durch ihre im Vergleich zum Wasser viel kleinere Dielektrizitätskonstante die Ladung der Teilchen, und daher auch die zu ihrer Entladung und Fällung erforderliche Menge der entgegengesetzt geladenen Ionen herabsetzen.

In der Tat fand Meyerhof (446) die Richtigkeit dieser Theorie in Versuchen mit Hefemazerationssaft bestätigt, dessen durch Ultrafiltration gewonnener Rückstand nach gründlichem Auswaschen mit destilliertem Wasser bei entsprechendem Narkotikumzusatz keine Fällung mehr gibt, wohl aber nach vorherigem Versetzen mit dem Filtrat oder mit NaCl-Lösung. Die in manchen Fällen, so z. B. bei den Nitratbakterien (vgl. S. 193) beobachtete konvexe (statt wie sonst bei Adsorptionskurven konkave) Krümmung der Hemmungskurve gegen die die Konzentration darstellende Abszissenachse könnte nach Meyerhof möglicherweise auf einer Kombination von durch Adsorption bedingten Verdrängungserscheinungen mit einer oberhalb einer gewissen Konzentration eintretenden Entladung beruhen.

Auch die eiweißfällende Wirkung des Alkohols läßt sich der Theorie von Freundlich und Rona gut unterordnen. Denn wie Christiansen (125) gefunden hat, geben durch Dialyse salzfrei gemachte Lösungen von Serumalbumin bei Zusatz verschieden konzentrierten Alkohols durchwegs reversible Fällungen, die bei entsprechender Verdünnung mit Wasser wieder verschwinden und offenbar nur auf Wasserentziehung beruhen, während in dem gewöhnlichen salzhaltigen Serumalbumin alle Alkoholkonzentrationen irreversible, und nur die höchsten sehr rasch wasserentziehend wirkenden Konzentrationen reversible Fällungen hervorrufen.

3. Bedeutung der koagulierenden Wirkung.

Obwohl also die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Narkotika zu einem recht befriedigenden Verständnis ihrer dispersitätsvermindernden bzw. koagulierenden Wirkung führen, dürften

doch recht gewichtige Bedenken dagegen sprechen, diese Fähigkeit in größerem Umfange zur Erklärung der in der Narkose auftretenden Hemmungen vitaler Vorgänge heranzuziehen, wie dies von Bernard, Warburg und neuerdings besonders von Traube (599, 600, 602, 603) versucht wurde. Vor allem sind zwei Momente zu berücksichtigen, einmal der Umstand, daß die koagulierend wirkenden Konzentrationen im allgemeinen viel höher zu sein pflegen als die narkotischen und zweitens die fast durchwegs festgestellte Irreversibilität der Ausflockungen. Zwar geben Warburg und Wiesel (658) ausdrücklich an, daß bei ihren Versuchen die absoluten Werte der niederschlagbildenden Konzentrationen nur wenig über den zur Hemmung der Oxydationsvorgänge in den lebenden Zellen erforderlichen lagen, zum Teil sogar mit ihnen zusammenfielen; dies ist aber eine seltene Ausnahme. Nach Meyerhof (438) wird der Dispersitätsgrad von Eiweißlösungen durch Zusatz von Narkoticis in atmunghemmenden Konzentrationen nicht beeinflußt. Die nucleoproteidfällenden Konzentrationen bei Batelli und Stern (33) sind um das vielfache höher als die narkotischen. Meyerhof (447) fand, daß zwar ebenso wie die Koagulation in Hefemazerationssaft (s. o.) auch die durch Narkotika bei der Zymase und Hexosephosphatase bewirkte Gärungshemmung durch Kochsalzzusatz verstärkt wird, jedoch nur bei solchen Hemmungen, die auch schon ohne künstlichen Salzzusatz deutlich waren. Da ferner die bei den gleichen Narkotikumkonzentrationen wie die Gärungshemmung erfolgende Atmungshemmung im Hefemazerationssaft selbst durch Zusatz von $5^0/_0$ NaCl nicht verstärkt wird, so folgert auch Meyerhof, daß die narkotische Wirkung zwar ebenso wie die fällende zweifellos mit der Oberflächenaktivität in Zusammenhang steht, aber nicht unmittelbar auf eine Fällung zurückführbar sein muß.

Nicht besser dürfte es mit der Reversibilität stehen, die eines der wichtigsten Kriterien aller narkotischen Erscheinungen darstellt. Was die intakten Zellen anlangt, so würde nur der von Heilbronn (S. 252) beschriebene und wohl noch weiterer Untersuchung bedürftige Zustand von „physikalischer Starre“ zugunsten der Möglichkeit einer Reversibilität echter Gerinnungszustände sprechen. Am Muskel vermögen die Narkotika zwar, wie früher schon eingehend erörtert wurde (vgl. S. 87), ebenso wie andere chemische Reize eine vorübergehende Kontraktion auszulösen, die eigentliche chemische Starre aber, auf die Bernard seine Theorie

begründete, ist völlig irreversibel. Auch die Ausflockungen organischer Kolloidlösungen durch Narkotika sind, obgleich dieser bedeutungsvollen Frage bisher anscheinend keine genügende Beachtung geschenkt wurde, wahrscheinlich durchwegs irreversibel. Nun ließe sich dagegen freilich einwenden, daß es bei der Narkose nicht zu einer wirklichen Ausflockung, sondern nur zu einer Dispersitätsverminderung zu kommen brauchte, die wohl reversibel sein könnte. Tatsächlich sahen Moore und Roaf (455) bei Zusatz von Chloroform zu Serum in geringer Konzentration eine eigenartige Opaleszenz ohne Fällung auftreten, und ebenso konnte Berczeller (46) an Lecithinemulsionen bei Narkotikumzusatz vor Eintritt einer sichtbaren Fällung eine Vergrößerung der Oberflächenspannung nachweisen, beides Erscheinungen, die wohl zweifellos mit einer Zunahme der Teilchengröße in Zusammenhang stehen. Diese braucht aber keineswegs auf einer Dispersitätsverminderung zu beruhen, sondern ist, wie die oben erwähnten Versuche von Calugareanu zeigen, wahrscheinlich auf die — in der Tat völlig reversible — Bildung einer Adsorptionshülle von narkotischer Substanz zurückzuführen. Und in diesem Umstande scheint uns der Schwerpunkt des ganzen Problems zu liegen.

Es ist kaum zu bezweifeln, daß der Ausflockung die Adsorption des Narkotikums vorangeht. Da nun die — reversible — Umhüllung der wirksamen Fermentteilchen diese funktionsunfähig machen muß, da ferner die Narkotika durch ihre starke Adsorbierbarkeit Fermente oder andere Substanzen von den wirksamen Strukturteilen zu verdrängen vermögen, wie dies z. B. für die Verdrängung von Traubenzucker durch Urethane von Rona und Tóth (523), für die Verdrängung von Oxalsäure an Blutkohle durch Warburg (651) dargetan wurde (vgl. auch die auf S. 126 erwähnten antagonistischen Wirkungen von Blausäure und Narkoticis), so kann die bloße Adsorption der Narkotika alle Erscheinungen narkotischer Hemmung ebensogut erklären wie die meist erst bei toxischen Dosen eintretende und irreversible Ausflockung. Daß speziell die oxydationshemmenden Wirkungen der Narkotika, und vor allem deren Abhängigkeit von der Struktur durch die Annahme von Adsorptionsprozessen und einer durch sie bedingten Einschränkung der Oberflächenentwicklung und damit der Wirksamkeit von Atmungsenzymen eine vortreffliche Erklärung finden, ist bereits früher (vgl. S. 157) erörtert worden. In vollem Einklang hiermit stehen auch die im folgenden Ab-

schnitte zu erörternden Erscheinungen der durch Narkotika erzeugten Permeabilitätsänderungen, die, wie wir sehen werden, bei narkotischer Konzentration in einer wahrscheinlich durch Adsorption bedingten reversiblen Verminderung, bei übernarkotischen Dosen dagegen in einer wahrscheinlich durch Dispersitätsverminderung bedingten irreversiblen Permeabilitätssteigerung bestehen.

Zusammenfassend können wir daher sagen, daß die dispersitätsvermindernde, koagulierende Wirkung der Narkotika wahrscheinlich eine irreversibel toxische Erscheinung darstellt, der eine reversible Adsorption der Narkotika vorausgeht, in der wir die eigentliche Ursache der narkotischen Lähmungen zu suchen haben.

VIII. Permeabilitätstheorie der Narkose.

Seit Nernsts klassischen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Stärke und der Frequenz erregend wirkender Wechselströme hat sich immer mehr die Auffassung gefestigt, daß die Erregungsvorgänge in engstem Zusammenhange stehen mit Konzentrationsänderungen von Ionen an den Zellgrenzflächen (bezüglich der Literatur sei verwiesen auf Höber, 276, Kap. 12). Da der normale Ablauf dieser Konzentrationsänderungen eine ganz bestimmte Beschaffenheit der Zellgrenzflächen zur Voraussetzung haben muß, so wird der Nachweis einer gesetzmäßigen Änderung dieser Beschaffenheit unter dem Einfluß der Narkotika eine Zurückführung des Problems der narkotischen Erregbarkeitsveränderungen auf das allgemeine Problem des Zusammenhanges von Erregbarkeit und Grenzflächenbeschaffenheit bedeuten und daher eine Erklärung für eine der wichtigsten Wirkungen der Narkotika, ja für die Narkose im engeren Sinne schlechtweg darstellen.

1. Indirekte Versuche über Permeabilitätsänderungen durch Narkotika.

Sieht man von gelegentlichen Beobachtungen ab, die sich im Sinne einer Beeinflussung der normalen Grenzflächenbeschaffenheit tierischer und pflanzlicher Zellen durch die Narkotika deuten lassen, so scheint Alcock der erste gewesen zu sein, der die Annahme solcher Veränderungen zur Grundlage von Vorstellungen über den Mechanismus der Narkose gemacht hat. Alcock (7) fand

zunächst in Versuchen an Froschnerven, daß Chloroformdampf, der bei Einwirkung auf den ganzen Nerven ein Absinken des Ruhestromes herbeiführt, bei lokaler Applikation auf das durchschnittene Ende eine Steigerung, bei solcher auf den Längsschnitt dagegen eine Verminderung des Ruhestromes veranlaßt, mithin ebenso wirkt wie eine Verletzung. Bei rechtzeitiger Entfernung des Chloroformdampfes konnte eine Erholung beobachtet werden. Ähnlich, nur schwächer als Chloroform, wirkte Äther. Da eine nennenswerte Änderung des Widerstandes nicht feststellbar war, mußte die Wirkung dieser Substanzen auf einer Verminderung der Polarisation beruhen. Versuche an der isolierten Froschhaut (8) ergaben, daß Chloroformdampf bei Einwirkung auf die Innenfläche wirkungslos bleibt, bei Applikation auf die Außenfläche aber eine Aufhebung des Ruhestromes herbeiführt. Zur Erklärung dieser Erscheinungen entwickelte Alcock eine schematische Struktur, die in der Annahme gipfelt, daß die Zellen an der Außenseite von einer semipermeablen Membran begrenzt sind, die eine Art von Ionen rascher passieren läßt. Durch Chloroform würde dieser semipermeable Mechanismus vernichtet. Da auch die an Nerven beobachteten Erscheinungen sich dieser Anschauungsweise gut einordnen ließen, so würde die Wirkung der Narkotika ganz allgemein darin zu suchen sein, daß sie durch Erhöhung der Durchlässigkeit der Zellmembran den semipermeablen Apparat der Zelle zerstören.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Schlußfolgerung Alcocks, daß die Störung des semipermeablen Mechanismus, sofern es sich überhaupt um eine solche handelt, auf einer Erhöhung der Durchgängigkeit beruhe, aus der Verminderung des Ruhestromes allein nicht ableitbar ist. Denn eine Abschwächung des elektrischen Potentials gestattet auch vom Standpunkte der Membrantheorie, die seine Entstehung auf eine ungleiche Permeabilität der Zellmembran für positive und negative Ionen zurückführt, noch keinen Schluß auf die Art des Zustandekommens dieser Abschwächung, weil sie offenbar ebensogut durch eine Erhöhung der Durchgängigkeit der schlecht permeierenden Ionen, wie durch eine Verminderung der Durchgängigkeit der gut permeierenden Ionen bedingt sein könnte. Wohl aber würde die von Alcock bei lokaler Applikation des Narkotikums auf den Nerven beobachtete Negativität der betroffenen Stelle entschieden im Sinne einer Erhöhung sprechen, ebenso wie ganz analoge Ver-

suche, die Galeotti und di Cristina (214) an unversehrten Froschsartorien anstellten und in denen sie bei lokaler Applikation narkotischer Dämpfe das Auftreten einer Potentialdifferenz beobachteten, bei der der narkotisierte Teil sich stets negativ erwies. Doch erwähnen die Autoren, daß diese Erscheinung niemals völlig reversibel war, und auch Höber (274) beobachtete in seinen später zu besprechenden Versuchen, sowie auch neuerdings wieder (278), eine solche Negativierung nur bei irreversibel toxischen Konzentrationen.

Die Annahme einer Erhöhung der Permeabilität hat auch H. H. Meyer (433) den Vorstellungen zugrunde gelegt, durch die er vom Standpunkte der Lipoidtheorie aus den Mechanismus der Narkose zu erklären suchte (vgl. auch S. 214). Gestützt auf die Beobachtungen Alcocks und auf Versuche von Chiari (123), der unter dem Einfluß narkotischer Dämpfe ebenso wie bei einer durch Gefrieren bedingten Zersprengung der Zellen eine bedeutende Beschleunigung der Autolyse in der Leber feststellen konnte, nahm Meyer an, daß die Narkotika vermöge ihrer lipoidlösenden Wirkung die Lipoidmembranen, welche die Zellen von außen begrenzen und die Zwischenwände des schaumig strukturierten Protoplasmas bilden würden, auflockern und so eine „Änderung der normalbegrenzten Ionenpermeabilität" bewirken, die eine Grundbedingung für den chemischen Prozeß der Erregung bedeutet. Höber (276, S. 465) hat gegenüber dieser Auffassung hervorgehoben, daß die lipoidlösende Wirkung der Narkotika, wie sie bei der durch sie bedingten Hämolyse besonders deutlich zutage tritt, nicht bei narkotischen, sondern erst bei viel höheren, irreversibel toxischen Konzentrationen zu beobachten ist, während schwache Konzentrationen eine Fällung der Lipoide, also eine Verdichtung der Plasmahaut bewirken würden. So berechtigt aber auch Höbers Hinweis auf die Notwendigkeit war, bei Erklärung des Wirkungsmechanismus der Narkotika die Konzentration zu berücksichtigen, in der sie ihre Wirkung entfalten, so ließ sich gegen die letztgenannte Deutung wieder einwenden, daß eine Verringerung des Dispersitätsgrades der Plasmahautkolloide durchaus nicht mit einer Verminderung der Permeabilität verbunden zu sein braucht, sondern auch mit einer Erhöhung derselben einhergehen könnte, und, wie wir noch sehen werden, auch tatsächlich einhergeht.

Gerade zu den entgegengesetzten Vorstellungen wie die vorangehenden Autoren gelangten auf Grund ihrer Versuche Höber

und Lillie. Höber (274) beobachtete, daß die durch lokale Applikation verschiedener Salze auf den Muskel erzeugten „Salzruheströme" durch Narkotika abgeschwächt bzw. aufgehoben werden. Da nun diese Salzruheströme analog den durch Erregung erzeugten Aktionsströmen auf einer Änderung des Zustandes der Plasmahautkolloide beruhen würden, so würde die Narkose in einer Hemmung oder Verhinderung dieses dem Erregungsvorgange zugrunde liegenden „Kolloidprozesses" bestehen. Eine Bestätigung dieser Auffassung erblickte er in dem Umstande, daß die bei Einwirkung von Kaliumsulfat auf den Nerven sonst färberisch nachweisbare „Auflockerung der Achsenzylinder" bei gleichzeitiger Narkose des Nerven ausbleibt.

Gleichfalls in der Feststellung eines Antagonismus zwischen Narkose und Salzwirkung gipfeln die Versuche von Lillie (369—377). Als Versuchsobjekt dienten ihm vor allem die Larven des Wurmes Arenicola. Diese zeigen beim Einbringen in eine reine dem Seewasser isotonische Kochsalzlösung gleichzeitig eine sehr starke, nach kurzer Zeit vorübergehende Kontraktion der gesamten Muskulatur, einen Austritt des in den Zellen enthaltenen gelben Pigmentes und einen mit Zerfall einhergehenden Stillstand der Cilienbewegung. Alle diese Folgen können nun durch die verschiedensten Narkotika (die in starken Dosen selbst die gleichen Wirkungen erzeugen) in entsprechender Konzentration gehemmt, in ganz schwachen wenigstens gemildert werden. In dem vollständigen Parallelismus, der hierbei zwischen Muskelkontraktion und Pigmentaustritt zu beobachten ist, sieht der Verfasser einen klaren Beweis dafür, daß sowohl der in der Kontraktion zutage tretende Erregungszustand wie die in der Pigmentdiffusion sich äußernde Cytolyse auf der gleichen Ursache, nämlich einer Permeabilitätssteigerung beruhen, die durch die Narkose behindert werde. Höber (276, S. 466) erblickt dagegen gerade in diesem Parallelismus nicht mit Unrecht einen Einwand gegen die Beweiskraft der Versuche, da die Möglichkeit besteht, daß der Pigmentaustritt lediglich eine Folge der starken (und durch die Narkose verminderten) Muskelkontraktion darstellt und mit einer Permeabilitätsänderung gar nichts zu tun hat. Gegen diesen Einwand spricht allerdings der Umstand, daß Lillie (371) einen solchen Pigmentaustritt in isotonischen Lösungen reiner Na- oder K-Salze und seine Verhinderung durch Narkotika auch an Seeigeleiern (von Arbacia) feststellen konnte.

Im Sinne seiner obigen Auffassung deutet Lillie (376) auch

die folgende Beobachtung: J. Loeb hat bekanntlich entdeckt, daß unbefruchtete Seesterneier durch verschiedene Agenzien zur Bildung einer Furchungsmembran veranlaßt und durch Nachbehandlung mit hypertonischen Salzlösungen oder schwachen Cyansalzlösungen vor dem sonst meist eintretenden Zerfall bewahrt und zur weiteren parthenogenetischen Entwicklung gebracht werden können. Lillie fand nun, daß bei Asteriaseiern, die durch Einwirkung von Fettsäuren oder Erwärmen zur Bildung einer Furchungsmembran veranlaßt wurden, auch eine Nachbehandlung mit verschiedenen Narkoticis die sonst drohende Cytolyse zu verhindern vermag.

Höber wurde mithin als erster durch seine Versuche zu der Annahme einer permeabilitätsvermindernden Wirkung der Narkotika geführt, oder wenigstens zu der Annahme, daß die Narkose der dem Erregungsvorgang zugrunde liegenden Permeabilitätssteigerung entgegenwirke, doch legte er zunächst das Hauptgewicht auf die Feststellung der Hemmung eines „Kolloidvorganges" und kam so zu der wenig anschaulichen Definition, daß die Narkose auf der „Aufhebung einer sonst bei der Erregung durch die Zellelektrolyte herbeigeführten Zustandsänderung in den kolloidalen Lipoiden" beruhe (274, S. 512). Lillie hat zuerst eine sehr klare Darlegung einer Permeabilitätstheorie der Narkose gegeben, wie eine solche auch in den späteren Veröffentlichungen Höbers (276, 277) zu finden ist.

Lillie geht aus von der Membrantheorie, die, wie schon erwähnt, die an den ruhenden Geweben nachweisbaren elektromotorischen Kräfte als die Folgen einer durch die ungleiche Ionenpermeabilität der Plasmahaut bedingten Polarisation derselben auffaßt und dementsprechend die mit der Erregung einhergehenden Änderungen des elektrischen Potentials als Folgen einer Änderung dieser Permeabilität deutet. Diese Auffassung findet vor allem eine Stütze in dem Nernstschen Erregungsgesetz, das uns, wie eingangs betont, den Ausgangspunkt des Erregungsvorganges in einer Änderung der Ionenkonzentration suchen läßt, für deren Zustandekommen wohl nur an den Zellgrenzflächen Bedingungen gegeben sind. Gestützt nun auf den vollkommenen Parallelismus, den seine oben erwähnten Versuche für die Beeinflussung des Erregungsprozesses einerseits und der cytolytischen Wirkungen andererseits durch verschiedene Agenzien ergeben haben, sieht Lillie das Wesen des Erregungsvorganges in Veränderungen der

Plasmahaut, die mit einer Erhöhung ihrer Durchgängigkeit einhergehen. Dementsprechend müssen alle Faktoren, die auf irgendwelche Weise dieser Erhöhung der Durchgängigkeit entgegenwirken, die Erregbarkeit herabsetzen bzw. den Erregungsprozeß völlig unmöglich machen. Zu diesen Faktoren würden die Narkotika gehören, die durch ihre Ansammlung in den Lipoiden der Plasmahaut den Eintritt der Permeabilitätssteigerung verhindern und so einerseits die Erregbarkeit herabsetzen bzw. aufheben, und andererseits „antitoxisch“ gegen alle Agenzien wirken würden, die, wie die reinen Salzlösungen oder die zur Anregung der künstlichen Parthenogenese dienenden Stoffe ihre Giftwirkung durch eine schließlich zur Cytolyse führende Erhöhung der Plasmahautpermeabilität ausüben.

Clowes (130) suchte das von Lillie angenommene Verhalten durch den folgenden Versuch physikalisch-chemisch zu veranschaulichen: Er ließ eine wäßrige NaOH-Lösung mit oder ohne Zusatz von Narkoticis aus einem Traubeschen Stalagmometer in Olivenöl tropfen und beobachtete, daß mit steigender Konzentration des Narkotikums die Tropfenzahl zunächst ab- und bei weiterer Steigerung zunahm (noch über den Anfangswert hinaus). Die anfängliche Zunahme der Oberflächenspannung würde einer Schutzwirkung der Narkotika auf die an der Grenzfläche entstehende Schicht fettsaurer Salze entsprechen und ihr Maximum etwa bei der Konzentration erlangen, bei der auch Lillie die größte Schutzwirkung in seinen Versuchen beobachtete, wie das folgende Beispiel zeigt:

Prozent Propylalkohol	Tropfenzahl	Verhalten der Arenicolalarven
0	52	getötet
$2^1/_2$	18	unbeschädigt
10	76	getötet

Dieses Verhalten würde nach dem Verfasser am besten in der Weise erklärbar sein, daß man die Zellen als ein außen von einer Lipoidschicht umhülltes, innen mit Wasser gefülltes Wasser-Öl-System auffasse. Die Narkotika würden, indem sie die Wasserlöslichkeit der Lipoidphase vermindern, die Kontinuität der Lipoidschicht verstärken und so das Eindringen der schädigenden negativen Ionen der umgebenden Salzlösung verhindern. Durch diese Vereinheitlichung der oberflächlichen Lipoidschicht und

Verdrängung des Wassers würde die Permeabilität der Zelloberfläche für wasserlösliche Bestandteile, die für gewisse Lebensvorgänge unentbehrlich sei, vermindert und so Narkose hervorgerufen.

2. Direkte Versuche über Permeabilitätsänderungen durch Narkotika.

a) Pflanzenzellen.

So ansprechend diese Theorien erscheinen, so sind doch die bisher angeführten Argumente von Höber und Lillie nur indirekt und unsicher, da sie sich auf die Feststellung beschränken, daß die Narkotika Wirkungen zu verhüten imstande sind, deren Zurückführung auf eine Permeabilitätssteigerung zwar wahrscheinlich sein mag, ober doch immer nur hypothetisch ist. Der erste, der direkte Versuche über den Einfluß der Narkotika auf die Permeabilität der Plasmamembran anstellte, war Lepeschkin (360). Von der Vorstellung ausgehend, daß die Narkotika in schwacher, den Dispersitätsgrad der Eiweißkörper nicht unmittelbar ändernder Konzentration die chemische Zusammensetzung des Dispersionsmittels der Plasmamembran in dem Sinne ändern müßten, daß die in den Narkoticis schlecht, in Wasser dagegen gut löslichen Stoffe sie schwerer zu durchdringen vermögen, untersuchte er, ob die Permeabilität für solche Substanzen, wie Salze und Anilinfarbstoffe, während der Narkose eine Verminderung erfahre. Er fand zunächst, in Bestätigung gelegentlicher Angaben von Pfeffer, der an chloroformierten Wurzelhaaren von Trianea eine Verlangsamung der Farbstoffspeicherung gegenüber der Norm beobachtet hatte, daß lebende (nicht aber getötete) Spirogyrazellen in Äthernarkose das in Äther unlösliche Methylenblau oder Methylgrün schwächer aufnehmen als ohne Narkose, während bei Verwendung des in Äther löslichen Bismarckbrauns kein Unterschied in der Färbung zu erkennen war.

Die Beweiskraft dieser Versuche ist jedoch in Anbetracht des komplizierten und noch nicht genügend geklärten Mechanismus der Farbstoffspeicherung wohl nicht sehr hoch zu bewerten, zumal Ruhland (528) bei Wiederholung dieser Versuche weder mit dem in Äther völlig unlöslichen Methylengrün noch mit dem in Äther sehr gut löslichen Neutralrot einen Unterschied in der Farbstoffspeicherung zwischen unnarkotisierten und mit Äther narkotisierten Spirogyrafäden festzustellen vermochte.

Von größerer Bedeutung dagegen sind Lepeschkins mit der plasmolytischen Methode ausgeführte quantitative Bestimmungen, die in der Tat ergaben, daß die Blattepidermis-Zellen von Tradescantia discolor unter dem Einfluß von 0,05 bis 0,12% Chloroformwasser und 1 bis $2^1/_2$% Ätherwasser eine Verminderung der Permeabilität für Salpeter zeigen, während höhere Chloroformkonzentrationen (von 0,2% an) nicht bloß keine Verminderung, sondern sogar eine Erhöhung der Permeabilität bewirkten, die der Verfasser auf eine Koagulation der Eiweißkörper der Plasmahaut und einen dadurch bedingten Verlust ihrer selektiven Permeabilität zurückführt.

In bester Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen Lepeschkins stehen die Ergebnisse der Versuche, die Osterhout (481) über den Einfluß der Narkotika auf die elektrische Leitfähigkeit von Rollen anstellte, die aus einer großen Zahl von Laminariascheiben zusammengesetzt waren. Er fand, daß die Narkotika in schwachen Konzentrationen (1% Äther, 0,05% Chloroform, 0,5% Chloralhydrat, 3% Alkohol) eine reversible Verminderung, in starken Konzentrationen eine irreversible Erhöhung der Leitfähigkeit herbeiführen, und schloß daraus, daß die Narkose, deren wichtigstes Kennzeichen die Reversibilität darstelle, mit einer Verminderung der Permeabilität einhergehe.

Gegen diese Versuche läßt sich jedoch einwenden, daß die Bestimmung des Kohlrauschschen Widerstandes allein noch keine sichere Schlußfolgerung gestattet, weil dieser nicht bloß von der Permeabilität, sondern auch von der Zahl der freien Ionen abhängt, die durch Stoffwechselveränderungen in der Narkose eine nicht zu übersehende Beeinflussung erfahren könnte. Auch fehlt bei diesen Versuchen ebenso wie bei jenen Lepeschkins ein direkter Nachweis, daß die beobachtete Permeabilitätsänderung auch wirklich mit einer „Narkose", d. h. mit einer reversiblen Verminderung irgendwelcher Lebensfunktionen verbunden war, was bei den beträchtlichen Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit gegen narkotische Gifte aus der angewandten Konzentration allein nicht mit Sicherheit gefolgert werden kann.

Der gleiche Einwand trifft — und in noch viel höherem Maße — natürlich die schon früher (vgl. S. 254) erwähnten Versuche von Loewe (393), der an künstlichen Lipoidmembranen unter dem Einfluß der Narkotika gleichfalls eine Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit feststellen konnte. So interessant diese Modell-

studien sind und so wertvolle Schlußfolgerungen sie in Kombination mit entsprechenden Versuchen an lebendem Material gestatten, für sich allein können sie offenbar nicht als Grundlage einer Narkosetheorie dienen, da der Begriff der Narkose hier jede präzise Bedeutung verliert.

Im Sinne einer Permeabilitätsverminderung deutete schließlich Nothmann-Zuckerkandl (478) die von ihr beobachtete Abschwächung der Giftwirkung van 't Hoffscher Lösung auf Pflanzenzellen durch Zusatz an sich ungiftiger Mengen höherer Alkohole.

b) Fischeier und Blutkörperchen.

Die ersten direkten Beobachtungen über den Einfluß von Narkoticis auf die Permeabilität tierischer Zellen dürfte (wenn man von der schon erwähnten hämolytischen Wirkung starker Konzentrationen absieht) J. Loeb (384) gemacht haben. Seine Untersuchungsmethode bestand in der Messung der Zeit, welche die normalerweise für Salze und für Wasser undurchgängigen befruchteten Funduluseier brauchen, um in stark hypertonischen Salzlösungen so weit zu schrumpfen, daß sie zu Boden sinken. Es ergab sich, daß dieser Vorgang durch 2 m-Methyl-, m-Äthyl-, $m/_8$-Butylalkohol in ungefähr gleicher Weise beschleunigt wurde, was eine Erhöhung der Permeabilität durch diese Stoffe erweisen würde. Auch bei diesen, übrigens nicht in Hinblick auf das Narkoseproblem angestellten Versuchen fehlt jede Beziehung zu der „narkotischen" Wirksamkeit und daher jede Möglichkeit einer sicheren Schlußfolgerung, zumal sich die Angabe findet, daß kleine, nicht genauer bestimmte Alkoholkonzentrationen das Absinken der Eier vielleicht geringfügig verzögern, die Permeabilität also leicht vermindern würden.

Ganz analoge Gründe aber schwächen auch die Beweiskraft der Versuche, die neuerdings Joel (302) auf die Anregung Höbers über die Einwirkung der Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen angestellt hat.

Schon Traube (594) hatte gefunden, daß manche Stoffe, wie Amylalkohol, die oberhalb eines gewissen Schwellenwertes als Hämolysine wirken, unterhalb desselben eine antihämolytische Wirkung ausüben, und ebenso hatten Arrhenius und Bubanovič (17) beobachtet, daß die in größerer Konzentration selbst hämolytisch wirkenden Narkotika in schwacher Konzentration die Hämolyse in hypotonischen Lösungen herabsetzen, und hatten

diese Erscheinung auf eine vermutliche Verlangsamung des Eindringens von Wasser in die Zellen zurückgeführt.

Joel untersuchte nun durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit abzentrifugierten Blutkörperchenbreies den Einfluß, den der Zusatz verschiedener Narkotika auf den Ablauf der langsamen Hämolyse in 10 % Rohrzuckerlösung ausübt. Er beobachtete durchwegs, daß kleine Konzentrationen eine (zum Teil reversible) Verlangsamung der Hämolyse, also Verminderung der Permeabilität, starke Konzentrationen dagegen eine Beschleunigung derselben, also Erhöhung der Permeabilität herbeiführen.

Es fragt sich jedoch, ob hier einfache Permeabilitätsveränderungen vorliegen; Katz (310 a) konnte zwar bestätigen, daß schwache Konzentrationen von Heptylalkohol und Thymol den Austritt von Blutfarbstoff aus den roten Blutkörperchen des Menschen hemmen; auch konnte sie durch direkte Untersuchung der Verteilung von Harnstoff auf Blutkörperchen und Serum eine deutliche Verzögerung des Harnstoffübertritts in die ersteren nachweisen, hingegen war eine hemmende Wirkung der genannten Stoffe auf den Eintritt von Traubenzucker, für den die menschlichen Blutkörperchen durchlässig sind, weder durch Messung des Volumens, noch durch direkte chemische Bestimmung der Verteilung feststellbar. Nach v. Knaffl-Lenz (325 a) würde die (für den Alkohol) auch von ihm bestätigte antihämolytische Wirkung schwacher Narkotikumdosen auf einer Zustandsänderung der Plasmakolloide selbst beruhen, nämlich auf einer Entquellung, die er aus einer Volumverminderung der Blutkörperchen (bei Einwirkung von Alkohol, Äther, Äthylurethan, Salizylamid und Benzamid in nicht hämolytisch wirkenden Konzentrationen) erschloß.

Auf jeden Fall aber fehlt auch in den Versuchen an Blutkörperchen der Nachweis, daß wirklich, wie die Lillie-Höbersche Theorie annimmt, die Permeabilitätsverminderung der „Narkose" entspricht, und nicht etwa die durch stärkere Konzentrationen erzeugte Permeabilitätserhöhung. Es ließe sich aber, wie besonders Traube (603) eingewendet hat, manches Argument zugunsten der letzteren Deutung anführen. Traube verweist auf die von ihm und Köhler (605) beobachtete gellösende Wirkung der Narkotika sowie auf die Tatsache, daß die Narkotika in den Konzentrationen, in denen sie kolloidfällend wirken, — welche Erscheinung Joel, ebenso wie früher schon Höber (vgl. S. 215)

zugunsten einer permeabilitätsvermindernden Wirkung heranzuziehen sucht — eine Erhöhung der Leitfähigkeit, also auch der Permeabilität herbeiführen. Auch der Umstand, daß bei ansteigender Konzentration die Narkose doch nicht aufhört, wie dies die gegensinnige Änderung der Leitfähigkeit erwarten ließe, daß vielmehr das Erregungsstadium der Narkose vorausgeht und nicht ihr nachfolgt, würde zugunsten der Auffassung sprechen, daß nicht die anfängliche Verminderung, sondern die darauffolgende Erhöhung der Permeabilität der Narkose entspricht. — Obwohl, wie wir sehen werden, die Einwände Traubes nicht zutreffend sind, so können sie doch auf keinen Fall an Objekten widerlegt werden, bei denen jedes brauchbare Kriterium der „Narkose“ überhaupt fehlt.

Viel gewichtigere Argumente zugunsten der Permeabilitätstheorie hat neuerdings Mc Clendon (427) in Versuchen gegeben, die sich an die früher erörterten von Lillie und Loeb anschließen. Er hatte bereits früher gefunden, daß die normalerweise für Salze völlig impermeablen Funduluseier durch verschiedene giftig wirkende Lösungen durchgängig gemacht wurden, und daß ein Zusatz von Narkoticis den Eintritt dieser Permeabilitätssteigerung verhinderte. Die Weiterführung dieser Versuche an Eiern von Esox ergab nun folgendes: Normalerweise sind die Eier sowohl für Wasser wie für Salze völlig undurchgängig, so daß sie sich in destilliertem Wasser nicht verändern. Werden sie jedoch in schwach giftige Lösungen von Nitraten ($n/_{10}$-$NaNO_3$) gelegt, so erfolgt ein rascher Austritt der in den Eiern enthaltenen Chloride. Während nun „giftig“ wirkende Lösungen von Narkoticis die gleiche Wirkung haben wie die Nitrate, wird durch Zusatz von Narkoticis in schwacher „anästhetischer“ (die Entwicklung verlangsamender) Konzentration umgekehrt der durch Nitrate erzeugte Salzaustritt verlangsamt. Bezeichnet man die Menge Chloride, die in reiner $n/_{10}$-$NaNO_3$-Lösung in einer bestimmten Zeit herausdiffundieren, mit 100, so betrug in einem Versuche diese Menge bei Zusatz von 1 Vol.-% Alkohol: 60, bei 2% Alkohol: 50, bei 3%: 45, bei 4%: 60; 6% Alkohol wirkten schon „toxisch“, d. h. für sich allein bereits permeabilitätssteigernd. Ähnlich war der Einfluß von Äther, der in 0,5% Konzentration die ausgetretene Chloridmenge auf $^2/_3$ herabsetzte, in 2% dagegen schon toxisch wirkte.

Die Narkotika würden mithin zwei Wirkungen haben: Bei schwacher Konzentration würden sie durch Verhinderung der der

Erregung zugrunde liegenden Permeabilitätssteigerung „Anästhesie" erzeugen, bei höherer dagegen toxisch wirken, indem sie selbst eine Erhöhung der Permeabilität herbeiführen. Wie ersichtlich, stehen diese Versuche mit jenen von Lillie und Höber in bestem Einklang, aber der Zusammenhang zwischen Permeabilitätsänderung und Funktionsverminderung erscheint auch hier insofern zweifelhaft, als die Konzentrationen, bei denen die stärkste Permeabilitätsverminderung beobachtet wurde (3% Alkohol, 0,5% Äther), auffallend niedrig sind, und die Frage der Reversibilität der Wirkung bei schwachen und starken Konzentrationen nicht weiter untersucht wurde.

c) Muskelmembranen.

Um diese Unsicherheiten zu beseitigen und über die Beziehungen zwischen den durch die Narkotika erzeugten Permeabilitätsänderungen und der eigentlichen Narkose, d. h. der reversiblen Herabsetzung der Funktionstätigkeit, Klarheit zu gewinnen, stellte Winterstein (682, 684) seine Versuche an Muskelmembranen an, die sowohl die Beeinflussung der Erregbarkeit wie jene der Durchgängigkeit direkt zu untersuchen gestatteten. Als Versuchsobjekte dienten die überaus zarten seitlichen Bauchmuskeln weiblicher Wasserfrösche, aus denen kreisrunde Stücke herausgeschnitten und über die offenen Enden kleiner, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Glaszylinder gebunden wurden. Die so erhaltenen künstlichen Zellen wurden in eine Lösung von abweichendem osmotischem Druck getaucht und die Permeabilität der Membranen durch die Konzentrationsänderung des Zylinderinhaltes gemessen, die infolge der osmotischen Druckdifferenz innerhalb einer bestimmten Zeit eintrat. Der Vergleich des Verhaltens mit und ohne Zusatz eines Narkotikums unter sonst völlig gleichen Versuchsbedingungen gestattete die Feststellung des Einflusses, den die Narkose auf die Durchgängigkeit der Membranen ausübt. Dieses Verfahren (vgl. bezüglich der Methodik auch Winterstein, 685, 686) hatte nicht bloß den Vorteil, daß die Permeabilität an einem wirklich narkotisierbaren Objekt direkt und unabhängig von sonstigen Einflüssen (wie Änderungen des osmotischen Druckes im Zellinneren, des Quellungsvermögens u. dgl.) untersucht werden konnte, sondern gestattete auch eine gesonderte Ermittelung der Durchgängigkeit für Salze einerseits und der bis dahin gänzlich unberücksichtigt gebliebenen Durchgängigkeit für Wasser

andererseits, indem die erstere durch chemische Analyse (Chlor-Titration) des Zylinderinhaltes direkt gemessen, die zweite aus der durch Wägung bestimmten Änderung seines Wassergehaltes erschlossen wurde.

Die mit vier verschiedenen Narkoticis angestellten Versuche ergaben übereinstimmend, daß diese in stark narkotischen Konzentrationen (Äthylalkohol 5—6 Vol.-$^0/_0$, Chloroform 0,1—0,12 Vol.-$^0/_0$, Äther und Äthylurethan je 3 Vol.-$^0/_0$) eine hochgradige Herabsetzung der Wasserpermeabilität bewirken. Eine etwaige Verringerung der Salzpermeabilität entzog sich unter gewöhnlichen Bedingungen dem Nachweis, weil der Muskel normalerweise für Salze fast völlig undurchgängig ist. Diese normale Semipermeabilität läßt sich aber, wie Winterstein (686) gezeigt hat, durch Hitzekoagulation völlig beseitigen, und an solchen wärmestarren Muskelmembranen konnte die permeabilitätsvermindernde Wirkung der Narkotika (Alkohol) auch für Salze auf das deutlichste nachgewiesen werden.

Wurden nun höhere, irreversibel toxische Konzentrationen verwendet, so ergab sich, daß sie zunächst auch permeabilitätsvermindernd wirken, daß aber nach Beseitigung des Narkotikums als Nachwirkung eine Permeabilitätssteigerung eintritt, die dauernd bestehen bleibt. Chloroform rief in einer Konzentration von 0,3 Vol.-$^0/_0$ überhaupt keine Verminderung der Durchgängigkeit mehr hervor, sondern eine starke Zunahme derselben, die sich in einem bedeutenden Ansteigen der Salzdiffusion äußerte; nach Aufhebung dieser Narkose war die bereits bei permeabilitätsvermindernden Konzentrationen als Nachwirkung in geringerem Maße beobachtete Erhöhung der Durchgängigkeit noch viel größer.

3. Zustandekommen der Permeabilitätsänderungen.

Die durch die Narkotika bewirkte Herabsetzung der Durchgängigkeit für Wasser und Salze war in Wintersteins Versuchen stets, auch an wärmestarren Membranen völlig reversibel; daraus ergibt sich die wichtige Schlußfolgerung, daß diese Permeabilitätsverminderung offenbar nicht auf Beeinflussung irgendwelcher Lebensvorgänge beruht, sondern einfach auf der Anwesenheit der Narkotika schlechtweg, nach deren Entfernung sie, gleichviel ob an lebendem oder an totem Material, wieder rückgängig wird. Dagegen ist die als Nachwirkung der Narkose bei höheren Konzentrationen, ebenso wie die bei hohen Chloroform-

konzentrationen unmittelbar festgestellte Permeabilitätssteigerung vollkommen irreversibel und beruht mithin auf einer durch die Narkotika bewirkten Veränderung der Zellgrenzflächen, die nicht mehr rückgängig zu machen ist.

Dies legt nach Winterstein den Gedanken nahe, daß es sich bei dieser Permeabilitätsverminderung einerseits und -steigerung andererseits um zwei ganz verschiedene Wirkungen handelt, die in keinem unmittelbaren Zusammenhange zu stehen brauchen, ja vielleicht sogar gleichzeitig nebeneinander bestehen können. Denn es erscheint nicht recht begreiflich, wieso gerade die Beseitigung des Narkotikums eine Steigerung der Permeabilität sollte hervorrufen können; dagegen könnte man sich unschwer vorstellen, daß die Narkotika durch ihre Einwirkung eine entsprechende Veränderung der Zellgrenzflächen herbeiführen, die aber durch die gleichzeitig und mittels eines anderen Mechanismus wirksame Permeabilitätsverminderung zunächst verdeckt wird und daher erst nach Aufhebung der letzteren zum Vorschein kommt. Zugunsten dieser Deutung scheint auch die Beobachtung zu sprechen, daß auch nach Aufhebung der Narkose mit einer an sich bereits die Permeabilität steigernden Chloroformkonzentration eine noch viel beträchtlichere Steigerung als Nachwirkung feststellbar war, so daß man den Eindruck hat, als wäre auch die permeabilitätssteigernde Wirkung hoher Konzentrationen noch mit einer durch die Anwesenheit des Narkotikums bedingten Permeabilitätsverminderung kombiniert und könnte sich daher erst nach Beseitigung der letzteren in vollem Umfange äußern.

Die einfachste Erklärung für das Zustandekommen dieser reversiblen Permeabilitätsverminderung ist offenbar die Annahme, daß sie auf einer Adsorption der Narkotika durch die Kolloide der Zelloberfläche beruhe. Im vorangehenden Abschnitte haben wir eine Reihe von Tatsachen zusammengestellt, welche die leichte Adsorbierbarkeit der Narkotika dartun und es höchstwahrscheinlich machen, daß auch die Zellkolloide sich infolgedessen mit einer Hülle von Narkotikum umgeben. Diese Adsorptionshülle wird naturgemäß den für das Dispersionsmittel zur Verfügung stehenden Raum vermindern und daher auch den Durchgang des Wassers und (wenigstens beim abgetöteten Gewebe) der in demselben gelösten Bestandteile erschweren. Diese Adsorption braucht keineswegs auf die Kolloide der sog. „Plasmahaut“ beschränkt zu sein, sondern wird auch im Zellinneren vor sich

gehen, jedenfalls aber an der Oberfläche zuerst eintreten und hierdurch eine besondere Bedeutung für die an die normale Grenzflächenbeschaffenheit gebundenen Zellfunktionen gewinnen. Bei dieser an totem wie an lebendem Gewebe erfolgenden Adsorption den Lipoiden eine irgendwie ausschlaggebende Rolle zuzuschreiben, wie dies z. B. Lillie, Clowes, Loewe tun, liegt keine Veranlassung vor, da die bereits früher zitierten Versuche von Moore und Roaf u. a. (vgl. S. 247) gerade auch für die Eiweißkörper das Bestehen von „Molekular"- oder Adsorptionsverbindungen mit den Narkoticis wahrscheinlich machen.

Was nun die irreversible permeabilitätssteigernde Wirkung höherer Narkotikumkonzentrationen anlangt, so liegt es hier in der Tat nahe, mit Rücksicht auf die Extrahierbarkeit der Lipoide durch die Narkotika und die bei lange fortgesetzter Narkose (Reicher, 514, Berczeller, 46a) und auch als Nachwirkung einer solchen (Bloor, 79) beobachtete Zunahme des Fett- und Lecithingehaltes des Blutes (vgl. S. 204), mit Höber (277) an eine Lösungserscheinung an den Lipoiden der Plasmahaut zu denken. Man könnte dann zu einem anschaulichen Bild von den in Wintersteins Versuchen festgestellten Änderungen der Permeabilität durch die Narkotika gelangen, wenn man sich die Zelloberfläche als ein Sieb vorstellt, dessen für Wasser durchgängige Poren durch die Narkotika verstopft werden; in hohen Konzentrationen aber würden die letzteren gleichzeitig eine Grundsubstanz des Siebes auflösen und so durch Vergrößerung der Porenweite eine irreversible Erhöhung der Durchgängigkeit erzeugen, die aber erst dann, oder wenigstens vorwiegend erst dann wird zutage treten können, wenn die porenverstopfenden Narkotika wieder beseitigt sind, d. h. als Nachwirkung. Auf diese Weise könnte den Lipoiden eine besondere Bedeutung für die irreversibel toxische Wirkung der Übernarkotisierung zugesprochen werden.

Eine zwingende Notwendigkeit, die Lipoide zur Erklärung der Permeabilitätssteigerung heranzuziehen, liegt jedoch auch hier keineswegs vor. Wir haben im vorangehenden Abschnitte gesehen, daß die Narkotika die Eigenschaft besitzen, in höheren Konzentrationen die Zellkolloide auszuflocken, zu koagulieren. Während Höber glaubte, daß dieser Ausflockung eine mit Permeabilitätsverminderung einhergehende „Verdichtung" der Plasmahaut entspreche, ist, wie bereits von Lepeschkin und von Traube

richtig angenommen (vgl. S. 265, 267) und von Winterstein (686) direkt nachgewiesen wurde, gerade das Gegenteil der Fall. Koagulation des Muskeleiweißes erzeugt eine bedeutende Erhöhung der Durchgängigkeit, eine völlige Aufhebung der normalen Semipermeabilität. Dies ist auch ohne weiteres verständlich, da die Verminderung des Dispersitätsgrades der Zellkolloide infolge der Verkleinerung der Oberfläche zu einer Verminderung des Bindungswassers und damit zu einer Vergrößerung der von dem Dispersionsmittel erfüllten Räume führen muß. Die koagulierende Wirkung der Narkotika ist daher auch für sich allein, ohne Zuhilfenahme der Lipoide, vollkommen imstande, die permeabilitätssteigernde Wirkung toxischer Konzentrationen zu erklären, die sich natürlich gleichfalls in der Hauptsache erst als Nachwirkung, nach Entfernung der permeabilitätsvermindernden Adsorptionshülle von Narkotikum äußern wird. Das Chloroform, das am stärksten koagulierend wirkt, erzeugt auch die stärkste Permeabilitätssteigerung.

4. Beziehungen zwischen den narkotischen Änderungen der Permeabilität und der Erregbarkeit.

a) Narkotische und toxische Wirkungen.

Die nunmehr gewonnenen Erkenntnisse machen es in hohem Maße wahrscheinlich, daß zwischen den durch die Narkotika erzeugten Änderungen der Permeabilität und jenen der Erregbarkeit enge Beziehungen bestehen. Pflichtet man der eingangs erwähnten Auffassung bei, daß bei dem Erregungsvorgang Konzentrationsänderungen von Ionen an den Zellgrenzflächen eine wichtige Rolle spielen, dann ergibt sich eine Änderung der Erregbarkeitsverhältnisse bei Änderung der Durchgängigkeit der letzteren ohne weiteres als ein logisches Postulat. In diesem Falle lassen die im vorangehenden zusammengestellten Beobachtungen keinen Zweifel daran zu, daß die bei geringeren Konzentrationen feststellbare reversible Permeabilitätsverminderung der reversiblen Herabsetzung bzw. Aufhebung der Erregbarkeit, d. h. der Narkose im engeren Sinne entspricht, während die bei hohen Konzentrationen eintretende irreversible Steigerung der Permeabilität die irreversiblen toxischen Wirkungen zu tiefer Narkose, den Gewebstod durch Narkose darstellt. Das oben geschilderte und genetisch erklärte Ineinandergreifen der beiden Prozesse läßt auch den kontinuier-

lichen Übergang von Narkose zu tödlicher Vergiftung verstehen und beseitigt den früher (vgl. S. 268) erwähnten Einwand Traubes, daß bei einem Zusammenhange von Permeabilität und Erregbarkeit den gegensinnigen Änderungen der einen auch solche der anderen entsprechen müßten.

Ein weiteres Eindringen in das Wesen der narkotischen Erregbarkeitsverminderung wird erst möglich sein, wenn die Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Durchgängigkeit der Zellgrenzflächen eine weitere Klärung erfahren haben werden. Doch sei in Zusammenhang mit der von Winterstein nachgewiesenen Verminderung der Wasserpermeabilität auf die neuen Anschauungen Bethes (65) hingewiesen, der die Erregungsvorgänge auf kapillarelektrische Erscheinungen zurückzuführen sucht. Bei Studien an Zellmodellen konnte er beim Durchleiten elektrischer Ströme durch poröse Scheidewände außer Konzentrationsänderungen von Ionen auch Wasserbewegungen beobachten, deren primäre Erzeugung, wie sie bei mechanischen, osmotischen und vielleicht auch thermischen Einwirkungen stattfinden wird, umgekehrt auch Konzentrationsänderungen von Ionen hervorrufen muß, die die Wirksamkeit dieser Art von Reizen zu erklären imstände wären, und auf die daher eine Verminderung der Wasserbeweglichkeit von größtem Einfluß sein müßte.

b) Erregungsstadium der Narkose.

Vielleicht vermag die Permeabilitätstheorie auch zu einem Verständnis der erregbarkeitssteigernden Wirkung der Narkotika zu verhelfen, die wir als eine ganz allgemeine Eigenschaft sehr schwacher Konzentrationen kennen gelernt haben (vgl. S. 12). Es scheint, daß innige Beziehungen zwischen Erregbarkeit und Polarisation der Zellgrenzflächen bestehen. Denn die Narkose hebt nicht bloß den die Erregung begleitenden Aktionsstrom, sondern auch den Ruhestrom in reversibler Weise auf, wie dies für die Froschhaut schon von Engelmann (170) und später von Biedermann (70), Baglioni (25) und Alcock (8), für den Nerven von Alcock (7), für das isolierte Froschrückenmark von Beck (40) beobachtet wurde. Am Nerven konnte Bethe (64, 63, S. 287) auch auf morphologischem Wege die hemmende Wirkung der Narkotika auf die Zellpolarisation nachweisen, indem er die sonst bei Durchströmung des Nerven mit dem konstanten Strom auftretenden polaren Färbbarkeits-

veränderungen („Polarisationsbilder“) in Narkose ausbleiben sah. Andererseits würde nach Baglioni (24) und Beck (40) die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Strychnins mit einer bedeutenden Verstärkung des Ruhestromes einhergehen. Führt man letzteren entsprechend der Auffassung der Membrantheorie auf eine elektive Permeabilität der Zellgrenzflächen zurück, so könnte man sich wohl vorstellen, daß ein leichter Grad von Permeabilitätsverminderung nur die schwer permeierenden Ionen betrifft und so durch weitere Verlangsamung ihres Durchtrittes eine mit Erregbarkeitssteigerung verbundene Erhöhung des Oberflächenpotentials bewirkt, während eine noch weitergehende Permeabilitätsverminderung schließlich auch den leicht permeierenden Ionen den Weg versperrt und so das Potential und die Erregbarkeit wieder abschwächt, bzw. gänzlich beseitigt (Winterstein, 686).

c) Narkose und Erstickung.

Noch eine dritte Gruppe narkotischer Wirkungen kann von diesen Gesichtspunkten aus vielleicht dem Verständnis zugänglich gemacht werden, nämlich die Beziehungen zwischen den Erscheinungen der Erstickung und der Narkose, die uns bereits in einem früheren Abschnitte eingehend beschäftigt haben (vgl. II. Teil, Kap. B). Wir haben die weitgehende Übereinstimmung zwischen den Wirkungen des Sauerstoffmangels und der Narkose kennen gelernt, die gleichwohl einen unmittelbaren genetischen Zusammenhang vermissen ließ, und haben gesehen, daß die Narkotika die Eigentümlichkeit besitzen, eine Erholung von der durch Sauerstoffmangel erzeugten Erstickung bei Sauerstoffzufuhr hintanzuhalten, ohne daß diese Erscheinung auf eine Behinderung der Oxydationsprozesse zurückführbar wäre. Aus dieser Feststellung muß man nach Winterstein (680) folgern, daß zwischen den Oxydationsprozessen und den der Erregbarkeit und der Erregung zugrunde liegenden Vorgängen noch andere zwischengeschaltet sind, die durch die Narkose beeinflußt werden. Nehmen wir an (Winterstein, 681), daß diese zwischengeschalteten Vorgänge in dem der Erregbarkeit parallel gehenden Oberflächenpotential der Zelle ihren Ausdruck finden, und daß dieses keinen statischen, sondern, wie dies zur Erklärung des Ruhestoffwechsels notwendig erscheint, einen dynamischen Gleichgewichtszustand darstellt, der durch Diffusion oder sonstige physikalische oder chemische Vorgänge ständig gestört und durch den Ruhestoffwechsel,

vor allem durch die Oxydationsprozesse, immer wieder hergestellt wird, so ergeben sich zwei Möglichkeiten für eine (reversible) Aufhebung der Erregbarkeit: Einmal die Beseitigung der elektiven Permeabilität, die nach der Membrantheorie die Voraussetzung, gewissermaßen das physikalische Substrat des Oberflächenpotentials bildet, und zweitens die Einstellung der Oxydationsprozesse, die im Zellinneren die Bedingungen für die Entwicklung der Zellpolarisation ständig neu schaffen und so gewissermaßen das chemische Substrat derselben darstellen. Die Narkose würde nach dem ersteren, die bei Sauerstoffentziehung auftretende Erstickung nach dem zweiten Modus eine Verminderung und schließlich Aufhebung des Oberflächenpotentials und der Erregbarkeit bewirken.

Die mannigfachen Analogien zwischen den Wirkungen der Narkose und des Sauerstoffmangels würden sich dann darauf zurückführen lassen, daß ihnen beiden der gleiche Zustand verminderter Zellpolarisation zugrunde liegt, der freilich in beiden Fällen auf ganz verschiedene Weise zustande käme, bei der Narkose eben durch die Änderung der Beschaffenheit der Grenzflächen, bei der Erstickung durch die Störung der im Zellinneren sich abspielenden chemischen Vorgänge. Nehmen wir schließlich noch an, daß diese letzteren in der Narkose zunächst noch weitergehen, so erklärt sich die Erscheinung, daß auch in der Narkose bei Sauerstoffmangel Erstickung eintritt, während umgekehrt die erstickten Zellen sich trotz Sauerstoffzufuhr nicht zu erholen vermögen, weil die veränderte Grenzflächenbeschaffenheit die Wiederherstellung des normalen Zellpotentials nicht zuläßt.

So erscheint die Permeabilitätstheorie wohl geeignet, den ganzen Komplex der in der Narkose zu beobachtenden Erregbarkeitsveränderungen einer einheitlichen Erklärung zuzuführen.

D. Zusammenfassung.

Versuchen wir nun zum Schluß die Vorstellungen von dem Mechanismus der Narkose zusammenzufassen, zu denen die kritische Sichtung des vorliegenden Materials uns geführt hat, so müssen wir sagen, daß wir mit Traube den wesentlichsten Faktor in der großen Oberflächenaktivität (dem geringen Haftdruck) der Narkotika erblicken. Diese Oberflächenaktivität, die der Wir-

kungsstärke in einer vielfach mathematisch ausdrückbaren Weise parallel geht, ist es, die das leichte Eindringen der Narkotika in die Zellen und ihre leichte Adsorbierbarkeit bedingt. Vermöge der letzteren bilden die eindringenden Narkotika vermutlich eine Hülle um die Mikronen der Zellkolloide, verdrängen adsorbierte Stoffe, erschweren, bzw. verhindern Aufnahme oder Abgabe der Substanzen des Stoffwechsels und greifen auf das tiefste in den gesamten Fermentmechanismus der Zelle ein; denn die umhüllten oder von ihrem Wirkungsort verdrängten Fermente werden ihre Wirksamkeit zu mehr oder minder großem Teile einbüßen. So sehen wir die Narkotika schon einfache Fermentreaktionen, ja sogar Reaktionen an völlig leblosem Material hemmen. Eine ganz besondere Bedeutung aber wird hierbei, wie vor allem die Untersuchungen Warburgs und seiner Mitarbeiter dargetan haben, der Zellstruktur zukommen. Je komplizierter die Struktur, an der die wirksamen Reaktionen sich abspielen, um so leichter wird eine Störung durch Adsorption von Narkoticis sich ergeben. So erklärt sich, daß die Narkotika in viel geringerer Konzentration die Hefegärung in der lebenden Zelle hemmen als im Preßsaft, und in viel geringerer Konzentration die Oxydationsgeschwindigkeit in den Körnchensuspensionen des Leberzellenbreies herabsetzen als in einem wäßrigen Extrakt desselben. Diese „Strukturwirkungsstärke“ der Narkotika, die deren Wirkung auf ungeformte Fermente lange Zeit der Aufmerksamkeit gänzlich entgehen ließ, erklärt wohl die bevorzugte Beeinflussung der Oxydationsvorgänge und schließt vielleicht auch das Geheimnis der besonderen Wirkung auf das Zentralnervensystem in sich, die man vergeblich durch grob chemische und morphologische Vorstellungen zu erklären suchte.

Ihre auffälligsten Wirkungen werden die Narkotika an den Zellgrenzflächen entfalten. Die Adsorption an die Zellkolloide führt hier zu einer durchgreifenden Änderung der normalen Grenzflächenbeschaffenheit, die von ausschlaggebender Bedeutung für die wichtigsten Zellfunktionen, vor allem für die Erregbarkeit sein muß. Die durch die Adsorption der Narkotika bedingte und mit ihrer Entfernung daher wieder völlig reversible Verminderung der Durchgängigkeit führt in ihren leichtesten Graden vielleicht zu einer Erhöhung des Oberflächenpotentials und damit zu einer Steigerung der Erregbarkeit (Erregungs-

stadium der Narkose), in stärkerem Ausmaße aber zu einer Verminderung der Zellpolarisation und Herabsetzung, ja Aufhebung der Erregbarkeit. Der Umstand, daß eine gleichartige, aber auf ganz anderem Wege erzeugte Herabsetzung der Zellpolarisation auch durch die bei Sauerstoffmangel eintretende Erstickung hervorgerufen wird, dürfte die Erklärung für die zahlreichen Analogien zwischen den Erscheinungen der Erstickung und der Narkose liefern, die zu der irrigen Vorstellung eines ursächlichen Zusammenhanges beider geführt haben.

Bei noch höheren Narkotikumkonzentrationen werden die durch die Adsorptionshülle ihrer lyophilen Eigenschaften beraubten Zellkolloide sich aggregieren, und eine mit irreversibler Permeabilitätssteigerung verbundene Ausflockung und Koagulation derselben wird die Folge sein. So erklärt sich die toxische Wirkung der Übernarkotisierung, der Gewebstod durch Narkose.

Ob die Lipoide, sei es infolge ihres Lösungs- oder Adsorptionsvermögens oder ihrer reichlicheren Anwesenheit an der Zelloberfläche bei der narkotischen Herabsetzung der Erregbarkeit, sei es infolge ihrer Extrahierbarkeit bei den toxischen Wirkungen zu großer Konzentrationen eine besondere Rolle spielen, entzieht sich zur Zeit unserer Kenntnis. Ihnen im Sinne der Lipoidtheorie eine ausschlaggebende Bedeutung für den Mechanismus der narkotischen Wirkung überhaupt zuzusprechen, fehlt jede Veranlassung.

Wollen wir das Ergebnis unserer Betrachtungen in einem einzigen Satze zusammenfassen, so werden wir sagen: Der Wirkungsmechanismus der Narkotika beruht vermutlich auf ihrer leichten Adsorbierbarkeit an die Strukturbestandteile der lebenden Systeme.

Literaturverzeichnis.

(Es sind nur solche Arbeiten zitiert, die im Text Erwähnung gefunden haben.)

1. Adrian, E. D., On the conduction of subnormal disturbances in normal nerve. Journ. of Physiol. 45, 389. 1912.
2. — Wedensky inhibition in relation to the 'all-or-none' principle in nerve. Ebenda 46, 384. 1913.
3. — The all-or-none principle in nerve. Ebenda 47, 460. 1913/14.
4. — and Lucas, K., On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle. Ebenda 44, 68. 1912.
5. Airila, Y., Über die Einwirkung verschiedener Erregungsmittel der Großhirnrinde auf den Chloralhydratschlaf. Arch. internat. Pharmacodyn. et Thér. 23, 453. 1913.
6. Albertoni, P., Action de la cocaine sur la contractilité du protoplasma. Arch. ital. de Biol. 15, 1. 1891.
7. Alcock, N. H., The action of anaesthetics on living tissues. Part. I. The action on isolated nerve. Proc. Roy. Soc. London (B) 77, 267. 1906.
8. — Pat. II. The frog's skin. Ebenda 78, 159. 1906.
9. — Anaesthesia in the human subject with known percentages of chloroform vapour. Proc. Roy. Soc. of Med. 2. 1908/09; Section: Anaesthetics. p. 15.
10. Alexander, F. G., Untersuchungen über den Blutgaswechsel des Gehirns. Biochem. Zeitschr. 44, 127. 1912.
11. — und Cserna, St., Einfluß der Narkose auf den Gaswechsel des Gehirns. Ebenda 53, 100. 1913.
12. — und Révécz, G., Über den Einfluß optischer Reize auf den Gaswechsel des Gehirns. Ebenda 44, 95. 1912.
13. Alms, H., Die Wirkung des Cocoins auf die peripherischen Nerven. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. Suppl. S. 293.
14. Antonow, G. N., Sur la tension superficielle à la limite de deux couches. Journ. chimie phys. 5, 372. 1907.
15. Archangelsky, C., Über die Verteilung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 347. 1901.
16. Armstrong, H. E. and Armstrong, E. F., The origin of osmotic effects. III. — The function of hormones etc. Proc. Roy. Soc. London (B) 82, 588. 1910.
17. Arrhenius, Sv. und Bubanović, F., Verteilung, Hemmung und Beschleunigung bei der Hämolyse. Meddelanden från k. vetensk. Nobelinstitut 2. 1913. Nr. 32.

18. **Baer, G.**, Beitrag zur Kenntnis der akuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898. 283.
19. **Baer, J.** und **Meyerstein, W.**, Über den Einfluß pharmakologischer Agenzien auf Oxydationsvorgänge im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **63**, 441. 1910.
20. **Baeyer, H. v.**, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allg. Physiol. **1**, 265. 1902.
21. — Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Ebenda **2**, 169. 1903.
22. **Baglioni, S.**, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarkes. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl., 1900. 193.
23. — Beziehungen zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution. Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 313. 1903.
24. — Sind die tätigen Ganglienzellen des Zentralnervensystems der Sitz elektromotorischer Kräfte? Zentralbl. f. Physiol. **19**, 345. 1905.
25. — Influenza dei narcotici sui fenomeni elettrici della pelle di rana. Arch. di Fisiologia **4**, 1. 1906.
26. — Zur Analyse der Reflexfunktion. Bergmann, Wiesbaden, 1907.
27. — und **Pilotti, G.**, Neurologische Untersuchungen bei der Lumbalanästhesie mittels Stovain. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 869. 1910.
28. — — Ricerche nevrologiche nella rachiostovainizzazione umana. Boll. d. R. Accad. Medica di Roma **36**. 1910. Heft 3.
29. — — Azione della stovaina sulle fibre nervose. Ebenda **37**. 1911. Heft 4.
30. **Bang, I.**, Die Zuckerbildung der Froschleber. Biochem. Zeitschr. **49**, 40. 1913.
31. **Baratynsky, P. A.**, Effets produits par des substances narcotiques sur les animaux privés d'une partie du cerveau. Arch. d. scienc. biol. d. St. Pétersb. **3**, 167. 1894; zit. Hermanns Jahresber. 1894. 108.
32. **Barten, O.**, Über die Kombination der Äther-Chloroformnarkose mit Schlafmitteln etc. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **23**. 1913.
33. **Batelli, F.** und **Stern, L.**, Einfluß der Anästhetika auf die Oxydone. Biochem. Zeitschr. **52**, 226. 1913.
34. — — Einfluß der Aldehyde auf die Oxydone. Ebenda **52**, 253. 1913.
35. — — Die Abhängigkeit der Oxydone von den Proteinkörpern. Ebenda **63**, 369. 1914.
36. — — Einfluß der mechanischen Zerstörung der Zellstruktur auf die verschiedenen Oxydationsprozesse der Tiergewebe. Ebenda **67**, 443. 1914.
37. **Baum, F.**, Zur Theorie der Alkoholnarkose. II. — Ein physikalisch-chemischer Beitrag zur Theorie der Narkotika. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**, 119. 1899.
38. **Baumann, W.**, Untersuchungen über die Muskelstarre. Pflügers Archiv. **167**. 117. 1917.
39. **Baumann, E.** und **Kast, A.**, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 52. 1890.

40. Beck, A., Über elektrische Erscheinungen im Zentralnervensystem. des Frosches. Pflügers Arch. 155, 461. 1914.
41. Becquerel, P., Recherches sur la vie latente des graines. Ann. d. sciences nat. 9. Sér. Bot. 5, 193. 1907.
42. Behr, V., Studien über die Wirkung der Einatmung von Dämpfen von Tetrachlorkohlenstoff etc. Inaug.-Diss. Würzburg 1903.
43. Beinaschewitz, F., Über die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis. Therap. Monatshefte 24, 536. 1910.
44. Berczeller, L., Stalagmometrische Untersuchungen an kristalloiden und kolloiden Lösungen. V. Die Beziehung zwischen physiologischer und physikalisch-chemischer Wirkung der Neutralsalze. Biochem. Zeitschr. 66, 173. 1914.
45. — VII. Pharmakologische Wirksamkeit und Oberflächenspannungserniedrigung. Ebenda S. 202.
46. — X. Über die Einwirkung einiger Narkotika auf Lecithinlösungen. Ebenda S. 225.
46a. — Über den Fettgehalt des Blutes bei der Narkose. Ebenda 90, 288. 1918.
47. — und Hetényi, St., Untersuchungen über Adsorptionsverbindungen und Adsorption. 2. Mitt. Über die Verdrängung aus der Oberfläche. Ebenda 84, 118. 1917.
48. — — 3. Über die Beeinflussung der Adsorption einiger Substanzen durch Alkohole. Ebenda. S. 137.
49. Bermann, R., Über die Kombinationswirkung von Luminal-Natrium und Scopolamin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 18, 67. 1916.
50. Bernard, Cl., Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris 1875.
51. — Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. T. 1, 2. édit. Paris 1885.
52. Bernstein, J., Über die physiologische Wirkung des Chloroforms. Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre 10, 280. 1870.
53. — Über die Beziehungen zwischen Kontraktion und Starre des Muskels. Untersuch. a. d. physiol. Inst. Halle. 2. Heft. 1890. 173.
54. Bert, P., Recherches sur les mouvements de la sensitive. I. Mém. d. l. Soc. d. sciences physiques et nat. de Bordeaux 1866 (zit. nach Rothert, 526; an der angegebenen Stelle nicht auffindbar).
55. — Sur la prétendue période d'excitation de l'empoisonnement des animaux par le chloroforme ou par l'éther. Journ. de l'anat. et de la physiol. 4, 325. 1867 (auch Compt. rend. Acad. 64, 622. 1867).
56. — Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. Paris 1870.
57. — Sur la zone maniable des agents anesthésiques, et sur un nouveau procédé de chloroformisation. Compt. rend. Acad. 93, 768. 1881.
58. — Sur la mort par l'action des mélanges d'air et de vapeurs de chloroforme. Compt. rend. Soc. Biol. 35, 241. 1883.
59. — Méthode d'anesthésie prolongée par des mélanges dosés d'air et de vapeurs de chloroforme. Ebenda S. 409.
60. — Sur l'anesthésie par l'éther. Ebenda S. 522.

61. Bert, P., Application à l'homme de la méthode d'anesthésie chloroformique par les mélanges titrés. Ebenda S. 665.
62. — L'anesthésie par la méthode des mélanges titrés de vapeurs et d'air; son application à l'homme pour les vapeus de chloroforme. Compt. rend. Acad. 98, 63. 1884.
63. Bethe, A., Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
64. — Über die Wirkung einiger Narkotika auf das Polarisationsbild des Nerven. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Suppl. (Festschrift). S. 75.
65. — Kapillarchemische (kapillarelektrische) Vorgänge als Grundlage einer allgemeinen Erregungstheorie. Pflügers Arch. 163, 147. 1916.
66. Bibra, E. v., Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Wirbeltiere. Mannheim 1854.
67. — und Harleß, E., Die Wirkung des Schwefeläthers in chemischer und physiologischer Beziehung. Erlangen 1847.
68. Biedermann, W., Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. 7. Mitt. Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss., math.-naturwiss. Klasse 83, 3. Abt. 289. 1881.
69. — Beiträge etc., 22. Mitt. Über die Einwirkung des Äthers auf einige elektromotorische Erscheinungen an Muskeln und Nerven. Ebenda 97, 3. Abt. 84. 1888.
70. — Elektrophysiologie. G. Fischer, Jena 1895.
71. Bier, A., Versuche über Cocainisierung des Rückenmarks. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 51, 361. 1899.
72. Billard, G. et Dieulafé, L., La toxicité des alcools, fonction de leur tension superficielle. Compt. rend. Soc. Biol. 56, 452. 1904.
73. — — Rapport entre la tension superficielle, la viscosité et la toxicité des alcools et de quelques boissons alcooliques. Ebenda p. 493.
74. Binz, C., Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 310. 1877.
75. — Beiträge zur Kenntnis der Kaffeebestandteile. Ebenda 9, 31. 1878.
76. — Narkotische Wirkungen von Jod, Brom und Chlor. Ebenda 13, 139. 1881.
77. — Aphorismen und Versuche über schlafmachende Stoffe. Ebenda S. 157.
78. — Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1884.
79. Bloor, W. R., Studies on blood fat. I. Journ. of Biol. Chem. 19, 1. 1914.
80. Blumenthal, A., Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Pflügers Arch. 62, 513. 1896.
81. Böhme, A., Über die Wirkung des Camphers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52, 346. 1905.
82. Bojarski, St., Die Wirkungen von Pantopon und morphinfreiem Pantopon in Kombination mit Urethan. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 18, 73. 1916.
83. Bondy, O., Untersuchungen über die Sauerstoffaufspeicherung in den Nervenzentren. Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 180. 1904.

84. Bonnier, G. et Mangin, L., Recherches sur l'action chlorophyllienen séparée de la respiration. Ann. d. sciences nat. (Sér. 7). Botan. 3, 1. 1886.
85. Bornstein, A., Die Grundeigenschaften des Herzmuskels und ihre Beeinflussung durch verschiedene Agenzien. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906. Suppl. S. 343.
86. Boruttau, H., Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Pflügers Arch. 84, 309. 1901.
87. — und Fröhlich, Fr. W., Erregbarkeit und Leitfähigkeit der Nerven. Zeitschr. f. allg. Physiol. 4, 153. 1904.
88. — — Über die Veränderungen der Erregungswelle durch Schädigung des Nerven. Pflügers Arch. 105, 444. 1904.
89. Bradbury, J. B., The Croonian lectures on: Some points connected with sleep, sleeplessness, and hypnotics. Lecture I. Brit. med. Journ. 1, 1528. 1899; Lecture II. Ebenda 2, 4. 1899.
90. Bredenfeld, E., Die intravenöse Narkose mit Arzneigemischen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 18, 80. 1916.
91. Bredig, G., Die Elemente der chemischen Kinetik etc. Ergebn. d. Physiol. 1, 1, 134. 1902.
92. Breslauer, A. und Woker, G., Über die Wirkung von Narkotikakombinationen auf Colpidium colpoda. Zeitschr. f. allg. Physiol. 13, 282. 1912.
93. Breyer, H., Über die Einwirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfaser. Pflügers Arch. 99, 481. 1903.
94. Brown, A. J., The selective permeability of the coverings of the seeds of Hordeum vulgare. Proc. Roy. Soc. London (B) 81, 82. 1909.
95. Brown, O. H., A pharmacological study of anesthetics and narcotics. Amer. Journ. of Physiol. 15, 85. 1905/06.
96. Bubanović, F., Einige Kapillaritätsbestimmungen zwischen Olivenöl und wäßerigen Lösungen der fettlöslichen Substanzen. Meddelanden från k. vetensk. Nobelinstitut 2. 1912. Nr. 17.
97. — Über den Einfluß der fettlöslichen Stoffe auf die Viskosität und die Oberflächenspannung des Olivenöls. Kolloid-Ztschr. 10, 178. 1912; s. auch Arrhenius (17).
98. Bucholz, F. A., Beiträge zur Theorie der Alkoholwirkung. Inaug.-Diss. Marburg 1895.
99. Buckmaster, G. A. and Gardner, J. A., The rate of the assumption of chloroform by the blood during anaesthesia. Proc. Roy. Soc. London (B) 79, 555. 1907.
100. — — On the rate of elimination of chloroform from the blood after anaesthesia. Ebenda S. 579.
101. Bunge, G. v., Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 4. Aufl. Leipzig 1898.
102. Bürgi, E., Die Verstärkung der narkotischen Wirkung eines Medikamentes durch ein zweites Narkotikum. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 39, 605. 1909.
103. — Die Wirkung von Narkotika-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 36, 20 u. 62. 1910.

104. Bürgi, E., Untersuchungen über die Wirkung von Arzneigemischen. Berl. klin. Wochenschr. **48**, I, 877. 1911.
105. — Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneikombinationen betreffenden Arbeiten. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 8, 523. 1911.
106. — Über die pharmakologische Bedeutung von Arzneikombinationen. Zeitschr. f. Balneologie **3**, 381. 1911.
107. — Über die Wirkung von Arzneigemischen etc. Verhandl. d. 28. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 305.
108. — Über den Synergismus von Arzneien. Pflügers Arch. **147**, 275. 1912.
109. — Über wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klin. VIII, 2., 2037 u. 2073. 1912.
110. — Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschr. f. allg. Physiol. **14**, 39. 1913.
111. — Über Narkotikakombinationen. Ebenda S. 65.
112. — Die Wirkung der Arzneigemische. Bern 1914.
113. — Über Arzneigemische und ihre Wirkungen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **18**, 23. 1916.
114. Bürker, K., Eine neue Theorie der Narkose. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 27.
115. — Über eine neue Theorie der Narkose und über die oxydativen Prozesse in der lebenden Substanz. Zentralbl. f. Physiol. **24**, 103. 1910.
116. Burkhardt, L., Über Chloroform- und Äthernarkose durch intravenöse Injektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61**, 323. 1909.
117. Caesar, H., Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. **42**, 316. 1912.
118. Calugareanu, D., Wirkung des Chloroforms auf Lipoidsuspensionen. Biochem. Zeitschr. **29**, 96. 1910.
119. Camus, L. et Nicloux, M. Elimination du chlorure d'éthyle du sang. Sa répartition entre les globules et le plasma. Compt. rend. soc. biol. **63**, 792. 1907.
120. Carlson, A. J., On the action of chloral hydrate on the heart etc. Amer. Journ. of Physiol. **17**, 1. 1906.
121. Chabrié, C., Sur la toxicité des acides tartriques stéréoisomères et sur une formule générale pour mesurer la pouvoir toxique. Compt. rend. Acad. **116**, 1410. 1893.
122. Chapman, G. H., The influence of certain capillary-active substances on enzyme activity. Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 293. 1914.
123. Chiari, R., Beeinflussung der Autolyse durch die Narkotika der Fettreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **60**, 256. 1909.
124. Chistoni, A., Études sur le coeur isolé de mammifère „Alcool éthylique et cholestérine". Arch. internat. de Physiol. **14**, 201. 1914.
125. Christiansen, J., zur Theorie und Praxis der Alkoholdesinfektion. Ztschr. physiol. Chem. **102**, 275. 1918.
126. Choquard, L., Über die Narkose lipoidreicher und lipoidarmer Gewebe gleicher Art. Zeitschr. f. Biol. **60**, 101. 1913.

127. Clemens, F. W., Sur l'éthérisation des plantes douées de mouvements spontanés visibles. Bull. d. l. Soc. Vaudoise d. sciences nat. **2**, 257, 289. 1847/48 (zit. nach Rothert, 526).
128. Cloetta, M., Inanition und Narkose. Arch. internat. d. Pharmacodyn. et d. Thér. **17**, 1. 1907.
129. — Über das Wesen der Magnesium-Narkose. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte **45**, 65. 1915.
130. Clowes, G. H. A., On analogous effects exerted by anaesthetics in physical and biological systems. Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med. **11**, 8. 1913.
131. Cololian, P., La toxicité des alcools chez les poissons. Journ. d. Physiol. et d. Path. génér. **3**, 535. 1901.
132. Corral, J. de, Untersuchungen über die Hyperglykämie bei Injektion von Tetrahydro-β-Naphthylamin. Bioch. Ztschr. **88**, 131. 1918.
133. Coupin, H., Action des vapeurs anesthésiques sur la vitalité des graines sèches et des graines humides. Compt. rend. Acad. **129**, 561. 1899.
134. Coze, Deuxième note sur l'action physiologique du chloroforme. Compt. rend. Acad. **28**, 534. 1849.
135. Cushni, A., Über Chloroform- und Äthernarkose. Zeitschr. f. Biol. **28**, 365. 1891.
136. Cybulski, N. und Sosnowski, J., Zur Frage: „Ist die negative Schwankung ein unfehlbares Zeichen der physiologischen Nerventätigkeit?" Zentralbl. f. Physiol. **13**, 515. 1899.
137. Czapek, F., Zur Physiologie des Leptoms der Angiospermen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **15**, 124. 1897.
138. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der geotropischen Reizbewegungen. Jahrb. f. wiss. Bot. **32**, 175. 1898.
139. — Versuche über Exosmose aus Pflanzenzellen. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. **28**, 159. 1910.
140. — Über die Oberflächenspannung und den Lipoidgehalt der Plasmahaut in lebenden Pflanzenzellen. Ebenda S. 480.
141. — Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen. Fischer, Jena 1911.
142. — Weitere Beiträge zur Physiologie der Stoffaufnahme etc. I. Über die Aufnahme von Lipokolloiden in der Plasmahaut. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 108. 1914.
143. Damköhler, E., Über die gegenseitige Beeinflussung der Konzentrationen von Chloroform und Äther etc. Arch. internat. d. Pharmacodyn. et d. Thér. **23**. 1913.
144. Dastre, A., Les anesthésiques. Paris 1890.
145. Demoor, J., Le méchanisme et la signification de l'état moniliforme des neurones. Trav. Labor. Inst. Solvay II. 1898. Heft 2.
146. — La plasticité morphologique des neurones cérébraux. Arch. de Biol. **14**, 723. 1896.
147. Dendrinos, G., Über das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in der Äthernarkose. Pflügers Arch. **88**, 98. 1902.
148. Dhéré, Ch., Modification de composition chimique de l'encéphale du chien sous l'influence de la taille. Compt. rend. Soc. Biol. **50**, 859. 1898.

149. Dhéré, Ch., Sur l'extension de la myéline dans le névraxe chez des sujets de différentes tailles. Ebenda 55, 1158. 1903.
150. Diebella, G., Über die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz. Arch. exp. Path. u. Pharm. 34, 137. 1894.
151. Diehl, D., Vergleichende Experimental-Untersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung etc. Inaug.-Diss. Marburg 1894.
152. Dixon, W. E., The selective action of cocaine on nerve fibres. Journ. of Physiol. 32, 87. 1905.
153. Dold, H., Über die Wirkung des Äthylalkohols und verwandter Alkohole auf das Froschherz. Pflügers Arch. 112, 600. 1906.
154. Dorner, A., Über Beeinflussung der alkoholischen Gärung in der Zelle und im Zellpreßsaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 81, 99. 1912.
155. — Über Verteilungsgleichgewichte einiger indifferenter Narkotika. Sitzungsber. Heidelberger Akad. d. Wiss. Math.-naturwiss. Kl.-Abt. B 1914.
156. Dreser, H., Die Dosierung der Inhalationsanästhetika. Arch. exp. Path. u. Pharm. 37, 375. 1896.
157. Dubois, R., De la déshydratation des tissus par le chloroforme, l'éther et l'alcool. Compt. rend. Soc. Biol. 36, 582. 1884.
158. — Anesthésie physiologique. Paris 1894.
159. Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur les alcools par fermentation. Bull. gén. de thérap. 89, 357. 1875.
160. — — Sur les propriétés toxiques des alcools par fermentation. Compt. rend. Acad. 81, 192. 1875.
161. — — De l'action toxique des alcools méthylique, caprylique, oenanthylique et cétylique. Ebenda 83, 80. 1876.
162. Dunker, P., Über Sättigung des Tierkörpers mit Chloroform während der Narkose. Inaug.-Diss. Gießen 1907.
163. Dunzelt, W., Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der Wirkung einiger Narkotika. Inaug.-Diss. Marburg 1896.
164. Duval, M., Hypothèses sur la physiologie des centres nerveux; théorie histologique du sommeil. Compt. rend. Soc. Biol. 47, 74. 1895.
165. — L'amoeboisme des cellules nerveuses. Revue scientif. Sér. 4. 9, 321. 1898.
166. Eeckhout, A. v. d., Studien über die hypnotische Wirkung in der Valeriansäuregruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, 338. 1907.
167. Efron, J., Beiträge zur allgemeinen Nervenphysiologie. Pflügers Arch. 36, 467. 1885.
168. Elfving, F., Über die Einwirkung von Äther und Chloroform auf die Pflanzen. Öfversigt af Finska Vetensk. Societet. Förhandl. 28, 36. 1885/86.
169. Engelmann, W., Über die Flimmerbewegung. Leipzig 1868.
170. — Die Hautdrüsen des Frosches. Pflügers Arch. 5, 498. 1872; II. Ebenda. 6, 97. 1872.
171. Erlandson, A., Untersuchungen über die lecithinartigen Substanzen des Myokardiums und der quergestreiften Muskeln. Zeitschr. f. physiol. Chem. 51, 71. 1907.

172. Farmer, J. B. and Waller, A. D., Observations on the action of anaesthetics on vegetable and animal protoplasm. Proc. Roy. Soc. London 63, 213. 1898; Botan. Zentralbl. 74, 377. 1898.
173. Flourens, Note touchant les effets de l'inhalation éthérée sur la moelle epinière. Compt. rend. Acad. 24, 161. 1847.
174. — Nouvelle Note touchant l'action de diverses substances injectées dans les artêres. Ebenda 29, 37. 1849.
175. Fokker, A. P., Über die Einwirkung des Chloroforms auf Protoplasma. Fortschr. d. Med. 9, 93. 1891.
176. Formánek, E., Über die Einwirkung von Chloroform und Chloralhydrat auf den Blutfarbstoff. Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 416. 1900.
177. Fränkel, A., Die Wirkung der Narkotika auf die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes. Inaug.-Diss. Berlin 1898.
178. Fränkel, S., Über Lipoide. Verhandl. d. 25. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1908. 564.
179. — und Dimitz, L., Gewebeatmung durch Intermediärkörper. Wien. klin. Wochenschr. 22, 1777. 1909.
180. Frantz, R., Über das Verhalten des Äthers im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
181. Frei, W. und Krupski, A., Über die Wirkung von Giftkombinationen auf Bakterien. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 2, 118. 1915.
182. Freundlich, H., Kapillarchemie. Leipzig. 1909.
183. — und Gann, J. A., Über kolloide Lösungen in Chloroform. Internat. Ztschr. f. phys.-chem. Biologie 2, 1. 1915.
184. — und Rona, P. Über die Sensibilisierung der Ausflockung von Suspensionskolloiden durch kapillaraktive Nichtelektrolyte. Biochem. Ztschr. 81, 86. 1917.
185. Frey, E., Die Chloräthylkonzentration im Blute des Warm- und Kaltblüters bei Eintritt der Narkose. Biochem. Zeitschr. 40, 29. 1912.
186. Frison et Nicloux, Quantités de chloroforme fixées par la substance grise et par la substance blanche du cerveau etc. Compt. rend. soc. biol. 62, 1153. 1907.
187. — — Cause de différence de fixation du chloroforme par la substance blanche et la substance grise du cerveau. Ebenda 63, 220. 1907.
188. Fröhlich, Fr. W., Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 75. 1904.
189. — Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Ebenda S. 148.
190. — Die Verringerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung durch Narkose und Erstickung des Nerven. Ebenda S. 455.
191. — Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Ebenda S. 468.
192. — Über die scheinbare Steigerung der Leistungsfähigkeit etc. Zeitschr. f. allg. Physiol. 5, 288. 1905.
193. — Der Mechanismus der nervösen Hemmungsvorgänge. Med.-naturwiss. Arch. 1, 239. 1907.

194. Fröhlich, Fr. W., Das Prinzip der scheinbaren Erregbarkeitssteigerung (Sammelreferat). Zeitschr. f. allg. Physiol. 9. 1909 u. Ergebn. d. Physiol. 16, 40. 1918.
195. — Über die Beziehungen zwischen Dekrement und Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im narkotisierten Nerven. Ebenda 14, 55. 1912.
196. — und Tait, J., Zur Kenntnis der Erstickung und Narkose des Warmblüternerven. Ebenda 4, 105. 1904.
s. auch Boruttau (87, 88).
197. Frommherz, K., Phenylurethanderivate als Lokalanästhetika. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76, 257. 1914.
198. Fühner, H., Über die Einwirkung verschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 1. 1904.
199. — Pharmakologische Studien an Seeigeleiern. Ebenda 52, 69. 1905.
200. — Über gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung wäßriger Lösungen von Äther. Chloroform, Phenol u. a. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, 1909. I. 887.
201. — Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsche med. Wochenschr. 36, 103. 1910.
202. — Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. Münch. med. Wochenschr 58, 178. 1911.
203. — Untersuchungen über die Mischnarkose. Verhandl. d. Gesellsch. d. Naturf. u. Ärzte. 84. Vers. zu Münster 1912; II. Abt., 2. Hälfte, S. 369.
204. — Untersuchungen über den Synergismus von Giften. I. Die Kombination von Herzgiften (Methylviolett) mit Alkohol und Glycerin. Arch. exp. Path. u. Pharm. 69, 29. 1912.
205. — und Greb, W., II. Die Mischhämolyse. Ebenda S. 348.
206. — — III. Die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung der Narkotika. Ebenda 75, 53. 1914.
207. — — Der Wirkungsgrad der einwertigen Alkohole. Zeitschr. f. Biol. 57, 465. 1912.
208. — und Neubauer, E., Quantitative Bestimmung der hämolytischen Wirkung einwertiger Alkohole. Zentralbl. f. Physiol. 20, 117. 1906.
209. — — Hämolyse durch Substanzen homologer Reihen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56, 333. 1907.
210. Fürst, M., Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflügers Arch. 46, 367. 1890.
211. Gad, J., Über Trennung von Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven nach Versuchen des Herrn Sawyer. Verhandl. d. Berl. physiol. Gesellsch.; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888. 395.
212. — Über Leitungsfähigkeit und Reizbarkeit der Nerven in ihren Beziehungen zur Längs- und Quererregbarkeit (nach Versuchen des Herrn Piotrowski). Ebenda 1889. 350.
213. Galante, E., Nouvelles recherches sur les nerfs sensitifs des vaisseaux sanguins. Arch. ital. de Biol. 62, 259. 1914.
214. Galeotti, G. e Di Cristina, G., Correnti di demarcazione nei muscoli di rana in diverso modo alterati. Zeitschr. f. allg. Physiol. 10, 1. 1910.

215. Galina, R., Über den Einfluß äußerer und innerer Faktoren auf die Pulsationsfrequenz der kontraktilen Vakuole etc. Zeitschr. f. allg. Physiol. **16**, 419. 1914.
216. Gensler, P., Über die Wirkung der Hypnotika (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen. Arch. exp. Path. u. Pharm. **77**, 161. 1914.
217. — Über die Verteilung des Neuronals, Bromurals und Adalins im Organismus. Ebenda **79**, 42. 1916.
218. Gerber, M. C., Étude comparée de l'action des vapeurs d'amylène et d'éther sur la respiration des fruits charnus sucrés. Compt. rend. Soc. Biol. **54**, 1497. 1902.
219. Giesel, A., Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotika durch Cannabis indica. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **18**, 39. 1916.
220. Giglioli, J., Latent vitality in seeds. Nature **52**, 544. 1895.
221. Goldschmidt, R. und Přibram, E., Studien über die hämolysierende Eigenschaft der Blutsera. I. Wirkung der Narkotika und Alkaloide auf das Komplement. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **6**, 1. 1909.
222. Göthlin, G. F., Über die chemischen Bedingungen für die Aktivität des überlebenden Froschherzens. Skandin. Arch. f. Physiol. **12**, 1. 1902.
223. Gottlieb, R., Studien über die Wirkung des Pikrotoxins. Arch. exp. Path. u. Pharm. **30**, 21. 1892.
224. — und Eeckhout, A. v. d., Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und Morphinwirkung. Arch. exp. Path. u. Pharm. 1908. Suppl. (Festschrift). S. 235.
225. Grahe, K., Untersuchungen über die Äthernarkose der Weinbergschnecke. Zeitschr. f. allg. Physiol. **13**, 111. 1911.
226. Grilichess, R., Über die pharmakologische Wirkung kombinierter Urethane und Alkohole. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **15**, 468. 1913.
227. Gros, O., Über Narkotika und Lokalanästhetika. 1. Mitt. Arch. exp. Path. u. Pharm. **62**, 380. 1910.
228. — 2. Mitt. Ebenda **63**, 80. 1910.
229. — 3. Mitt. Ebenda **67**, 126. 1912.
230. — 4. Mitt. Ebenda **67**, 132. 1912.
231. — und Hartung, C., Nachtrag zur 2. Mitt. Ebenda **64**, 67. 1911.
232. Gruenhagen, A., Versuche über intermittierende Nervenreizung. Pflügers Arch. **6**, 157. 1872.
233. Grützner, P., Über die chemische Reizung sensibler Nerven. Pflügers Arch. **58**, 69. 1894.
234. — Über die Wirkung einiger chemischer Stoffe auf quergestreifte Muskeln. Wien. med. Wochenschr. **66**, 511. 1916.
235. Guignard, L., Influence de l'anesthésie et du gel sur le dédoublement de certains glucosides chez le plantes. Compt. rend. Acad. **149**, 91. 1909.
236. Guillebeau, A. und Luchsinger, B., Fortgesetzte Studien zu einer allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen. Pflügers Arch. **28**, 1. 1882.

237. Gumtow, A., Über den Chloroformgehalt der Organe während der Narkose. Inaug.-Diss. Gießen 1904.
238. Günter, E., Der Chloroformgehalt von Blut, Leber und Niere während der Narkose. Inaug.-Diss. Gießen 1906.
239. Hallenberg, B. A., Untersuchungen über die Geschmacks- und Geruchsschwelle einiger einatomiger Alkohole. Skandin. Arch. f. Physiol. 31, 74. 1914.
240. Hamburger, E., Narkose und Sauerstoffmangel. 4. Mitt. Pflügers Arch. 148, 186. 1912.
241. — Über die Wirkung chlorierter Narkotika auf den Eiweißumsatz. Ebenda 152, 56. 1913.
242. Hamburger, H. J., Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden 1912.
243. — Zur Biologie der Phagocyten. Die Bedeutung von Sauerstoff für die Phagocytose. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 2, 227. 1915.
244. — Über den Einfluß von Spuren Cyankalium auf die Phagocytose. Ebenda 2, 245. 1915.
245. — Phagocyten und Atemzentrum. Erklärung des Exzitationsstadiums bei der Narkose. Ebenda S. 249.
246. Hamburger, St., Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen. 2. Mitt. Pflügers Arch. 161, 461. 1915.
247. Hammerschmidt, W., Über die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narkose. Diss. Bern 1909 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 8, 394. 1910.
247a. Handovsky, H. und Wagner, R., Über einige physikalisch-chemische Eigenschaften von Lecithinemulsionen und Lecithineiweißmischungen. Bioch. Ztschr. 31, 32. 1911.
248. Häni, J. R., Über die Verstärkung der Wirkung verschiederner Narkotika etc. Therapie der Gegenwart. 52. Jahrg. S. 62. 1911.
249. Harcourt, A. V., Report on examination of chloroform in inspired and expired air. Brit. med. Journ. 1905. II. 187.
250. — and Esson, W., On the laws of connection between the conditions of a chemical change and its amount. III. Philos. Transact. Roy. Soc. London (A) 186, 817. 1896.
251. Harnack, E., Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunktion. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. 415.
252. — und Witkowski, L., Über die Beeinflussung der automatischen Froschherzzentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 11, 1. 1879.
253. Harris, D. F. and Creighton, H. J. M., Studies on reductase. IV. The influence of alkaloidal and other narcotic poisons on reductase. Journ. of biol. Chem. 22, 535. 1915.
254. Hartmann, O., Über den Einfluß von Temperatur und Konzentration auf die Giftigkeit von Lösungen etc. Pflügers Arch. 170, 585. 1918.
255. Hauckold, E., Über die Beeinflussung von Narkoticis durch Skopolamin. Diss. Bern 1909 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 7, 743. 1910.

256. Hausmann, W. und Kolmer, W., Über die sensibilisierende Wirkung pflanzlicher und tierischer Farbstoffe auf Paramäcien. Biochem. Zeitschr. **15**, 12. 1909.
257. Heaton, F. B., Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 53. 1910.
258. Heckel, E., Du mouvement dans les poils et les lacinations foliaires du Drosera rotundifolia etc. Compt. rend. Acad. **82**, 525. 1876.
259. — Influence des anesthésiques et du gel sur les plantes à coumarines. Ebenda **49**, 829. 1909.
260. Hedin, S. G., Über die Permeabilität der Blutkörperchen. Pflügers Arch. **68**, 229. 1897.
261. Heilbronn, A., Zustand des Plasmas und Reizbarkeit. Jahrb. f. wiss. Bot. **54**, 355. 1914.
262. Heinz, R., Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Fischer, Jena 1. 1905.
263. Hellsten, A. F., Über den Einfluß von Alkohol, Zucker und Tee auf die Leistungsfähigkeit des Muskels. Skandin. Arch. f. Physiol. **16**, 139, 1904.
264. Hennicke, W., Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetika. Inaug.-Diss. Bonn 1895.
265. Hermann, L., Über die Wirkungsweise einer Gruppe von Giften. Arch. f. Anat., Physiol. u. wiss. Med. 1866. 27.
266. — Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874.
267. Herzen, A., Ist die negative Schwankung ein unfehlbares Zeichen der physiologischen Nerventätigkeit. Zentralbl. f. Physiol. **13**, 455. 1899.
268. — Une question préjudicielle d'électrophysiologie nerveuse. Revue scientifique, 4. Sér. **13**, 40. 1900.
269. Herzog, R. O. und Betzel, R., Zur Theorie der Desinfektion. Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**, 309. 1910. Vorl. Mitt. u. **74**, 221. 1911.
270. Hirschberg, E., In welcher Beziehung stehen Leitung und Erregung der Nervenfaser zueinander. Pflügers Arch. **39**, 75. 1886.
271. Hirschberg, Else und Winterstein, H., Über den Zuckerstoffwechsel der nervösen Zentralorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. **100**, 185. 1917.
272. — —, Über den Stickstoffumsatz der nervösen Zentralorgane. Ebenda **101**, 212. 1918.
273. Hitzig, E., Untersuchungen zur Physiologie des Gehirns. 4. Abhandl. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873. 397.
274. Höber, R., Beiträge zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. Pflügers Arch. **120**, 492. 1907.
275. — Die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Erregung. Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 173. 1910. (Sammelreferat.)
276. — Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. Leipzig 1914.
277. — Neue Versuche zur Theorie der Narkose. Deutsche med. Wochenschr. **41**, 273. 1915.
278. — Beiträge zur Theorie der physiologischen Wirkungen des Calciums. Pflügers Arch. **166**, 531. 1917.

279. Hofmann, F. B., Studien über den Tetanus. I. Pflügers Arch. 93, 186. 1903.
280. — II. Ebenda 95, 484. 1903.
281. — III. Ebenda 103, 291. 1904.
282. — Über einen peripheren Tonus der Cephalopodenchromatophoren und über ihre Beeinflussung durch Gifte. Ebenda 118, 413. 1907.
283. — Über die Beziehung der Muskelstarre zur Eiweißgerinnung und zur chemischen Reizung. Deutsche physiol. Gesellsch. zu Würzburg 1909; Zentralbl. f. Physiol. 23, 299. 1910.
284. Hölscher, F., Der Chloroformgehalt von Blut und Gehirn während der Narkose. Inaug.-Diss. Gießen 1906.
285. Honigmann, F., Über Mischnarkosen. Arch. f. klin. Chir. 58, 730. 1899.
286. Houdaille, G., Étude expérimentale et critique sur les nouveaux hypnotiques. Thèse. Paris 1893.
287. Humboldt, A. v., Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfaser. 2. 1797. Kap. Alkohol.
288. Irving, A. A., The effect of chloroform upon respiration and assimilation. Annals of Botany 25, II, 1077. 1911.
289. Ishikawa, H., Über die Wirkung der Narkose an Amöben. Zeitschr. f. allg. Physiol. 13, 339. 1912.
290. Ishizaka, N., Über die hämolytische Wirkung von Terpenen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 75, 194. 1914.
291. Issekutz, B. v., Über den Synergismus der Opiumkaloide. Pflügers Arch. 145, 415. 1912.
292. — Über den Synergismus der Lokalanästhetika. Ebenda S. 448.
293. — Über das Gesetz Bürgis von den Arzneikombinationen. Ebenda 151, 456. 1913.
294. — Über die kombinierte Wirkung des Magnesiumsulfates mit verschiedenen Narkotika. Therapeut. Monatsh. 29, 379. 1915.
295. — Über den Einfluß der Temperatur auf die Kapillaraktivität der Narkotika. Biochem. Zeitschr. 88, 213. 1918.
296. — Narkose und Sauerstoffkonzentration. Ebenda S. 219.
297. Jacobj, C., Diskussionsbemerkung zu Bürkers Theorie der Narkose. Münch. med. Wochenschr. 1910. II. 1476.
298. Jaksch, R. v., Epilepsia acetonica, ein Beitrag zur Lehre von den Autointoxikationen. Zeitschr. f. klin. Med. 10, 362. 1886.
299. Jastreboff, N. W., Über die Kontraktion der Vagina bei Kaninchen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884. 90.
300. Jensen, P., Weitere Untersuchungen über die thermische Muskelreizung. Pflügers Arch. 160, 333. 1915.
301. Joannovics, G. und Pick, E. P., Intravitale Oxydationshemmung in der Leber durch Narkotika. Pflügers Arch. 140, 327. 1911.
302. Joel, A., Über die Einwirkung einiger indifferenter Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen. Pflügers Arch. 161, 5. 1915.
303. Joffroy, A. und Serveaux, R., Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides etc. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1. Sér. 7, 569. 1895.

304. Johannsen, W., Über Rausch und Betäubung der Pflanzen. Naturwiss. Wochenschr. 18, 97, 109. 1902.
305. — Das Ätherverfahren beim Frühtreiben. 2. Aufl. Jena 1906.
306. Josing, E., Der Einfluß der Außenbedingungen auf die Abhängigkeit der Protoplasmaströmung vom Licht. Jahrb. f. wiss. Bot. 36, 197. 1901.
307. Joteyko, J., Effets physiologiques des ondes induites de fermeture et de rupture etc. Trav. Lab. Inst. Solvay 5, 1. 1902.
308. — et Stefanowska, M., Anesthésie générale et anesthésie locale du nerf moteur. Compt. rend. Acad. 128, 1606. 1899.
309. — — Influence des anesthésiques sur l'excitabilité des muscles et des nerfs. Trav. Lab. Inst. Solvay 4, 249. 1901.
310. Juckuff, E., Versuche zur Auffindung eines Dosierungsgesetzes. Leipzig 1895.
310a. Katz, G., Über den Einfluß der Narkotika auf die Durchlässigkeit von Blutkörperchen für Traubenzucker und Harnstoff. Bioch. Zeitschr. 90, 153. 1918.
311. Katzenelson, D., Über die Wirkung gleichzeitig gegebener Narkotika der Fettreihe bei subkutaner Injektion. Inaug.-Diss. Bern 1911 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 8. 1911.
312. Kauffmann, C., Über Einwirkung der Anästhetika auf das Protoplasma etc. Inaug.-Diss. Erlangen 1899.
313. Kaufmann, R., Über den Einfluß von Protoplasmagiften auf die Trypsinverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 434. 1903.
314. Kegel, W., Über den Einfluß von Chloroform und Äther auf die Assimilation von Elodea canadensis. Inaug.-Diss. Göttingen 1905.
315. Keguliches, P., Über die Wirkung von Narkotikakombinationen bei Fröschen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 18, 52. 1916.
316. Kemp, H. P., The physiological effects of (1) primary and secondary propyl alcohol, (2) normal primary and tertiary butyl alcohol. Proc. Physiol. Soc. XLIX, Journ. of Physiol. 37. 1908.
317. — and Waller, A. D., The action of alcohol upon electrically inexcitable muscle. Ebenda S. XLIII.
318. Kionka, H., Zur Theorie der Narkose. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 7, 475. 1900.
319. — Über Mischnarkosen. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1. 1910. Heft 8.
320. Kisch, B., Über die Oberflächenspannung der lebenden Plasmahaut bei Hefe und Schimmelpilzen. Biochem. Zeitschr. 40, 152. 1912.
321. — Untersuchungen über Narkose. Zeitschr. f. Biol. 60, 399. 1913.
322. — Untersuchungen über Hämolyse. I. Mitt. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 1, 60. 1914.
323. Kissa, H., Die Wirkung kombinierter Narkotika der Fettreihe auf Colpidien. Zeitschr. f. allg. Physiol. 16, 320. 1914.
324. Klammer, M. H., Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotika durch Bromsalze. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1, 575. 1913.
325. Klingenbiel, A., Untersuchungen über Muskelstarre am quergestreiften Muskel. Inaug.-Diss. Halle 1887.

325a. Knaffl-Lenz, E. v. Über die kolloidchemischen Vorgänge bei der Hämolyse. Pflügers Arch. 171, 51. 1918.
326. Knopp, W., Über die Löslichkeitsbeeinflussung von Wasserstoff und Stickoxydul etc. Zeitschr. f. physik. Chem. 48, 97. 1904.
327. Koch, W. and Mann, S. A., A comparison of the chemical composition of three humen brains at different ages. Proc. Physiol. Soc. XXXVI; Journ. of Physiol. 36. 1907/08.
328. Kochmann, M., Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 13, 329. 1904.
329. — Über kombinierte Narkose. I. Mitt. Über Narkoseapparate. Ebenda 22, 487. 1912.
330. — Über die Kombination von Arzneimitteln. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 1589.
331. — Über Chloroform- und Äthernarkose etc. Ebenda 1913. Nr. 40.
332. — Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose. I. Wirkung von Narkotikagemischen auf poikilotherme Wassertiere. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 12. 1913.
333. Kochs, W., Über die Wirkung des Cocains auf freipräparierte gemischte Nervenstränge. Zentralbl. f. klin. Med. 7, 793. 1886.
334. Koike, J., Über die Fortleitung des Erregungsvorganges in einer narkotisierten Nervenstrecke. Zeitschr. f. Biol. 55, 311. 1911.
335. Köppen, M., Pikrotoxin und Coriamyrtin als Kollapsmittel. Arch. exp. Path. u. Pharm. 29, 327. 1892.
336. Körösy, K. v., Die Wirkung des Chloroforms auf die Chlorophyllassimilation. Zeitschr. f. physiol. Chem. 93, 145. 1914.
337. Kosinski, J., Die Atmung bei Hungerzuständen und unter Einwirkung von mechanischen und chemischen Reizmitteln bei Aspergillus niger. Jahrb. f. wiss. Bot. 37, 137. 1902.
338. Kraepelin, E., Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.
339. Kramer, B., The role of the lipoids and particularly lecithin in narcosis. Journ. of exper. Med. 17, 206. 1913.
340. Krehan, M., Beiträge zur Physiologie der Stoffaufnahme in die lebende Pflanzenzelle. II. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 1, 189. 1914.
341. Kremer, J. H., Adsorption de matières odorantes et de narcotiques odorants par les lipoïdes. Arch. Neërl. de physiol. fol. 1, 715; — Onderzokingen physiolog. Labor. Utrecht, 5. R., 18, 413. 1918.
342. Krogh, A., Ethyl urethane as a narcotic for aquatic animals. Internat. Rev. f. Hydrobiologie 6, 42. 1914.
343. Krukenberg, Fr. W., Vergleichend toxikologische Untersuchungen als experimentelle Grundlage für eine Nerven- und Muskelphysiologie der Evertebraten. Vergl.-physiol. Studien, 1. Reihe, Heidelberg 1881. 1. Abt. S. 77.
344. Kschischkowski, K., Chloralose als Narkotikum bei niederen Tieren. Zentralbl. f. Physiol. 26, 526. 1912.
345. Kuno, Y., Über die Wirkung des Äthylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 22, 355. 1912.

346. Kuno, Y., Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf das überlebende Säugetierherz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **74**, 399. 1913.
347. — Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf den überlebenden Kaninchendarm. Ebenda 77, 206. 1914.
348. Kurzwelly, W., Über die Widerstandsfähigkeit trockener pflanzlicher Organismen gegen giftige Stoffe. Jahrb. wiss. Bot. **38**, 291. 1903.
349. Kußmaul, A., Über die Ertötung der Gliedmaßen durch Einspritzung von Chloroform in die Schlagadern. Virchows Arch. f. path. Anat. **13**, 289. 1858.
350. Küster, F. W. und Thiel, A., Lehrbuch der allgemeinen physikalischen und theoretischen Chemie. 1. Heidelberg 1913.
351. Lahousse, N., Influence de l'anhydride carbonique sur la contractilité isotonique du muscle strié. Bull. de l'acad. d. méd. d. Belg. 1898, 206; (zit. nach Hermanns Jahresber. 7, 21. 1898).
352. Lallemand, Perrin et Duroy, Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. L'union médicale 1859; ref. in: Gazette méd. de Paris **31**, 829. 1867.
353. Langendorff, O., Mitteilungen aus dem Königsberger physiologischen Laboratorium 1878; (zit. nach Loewi, 395).
354. — Zur Kenntnis der Zersetzungserscheinungen an den Muskeln und am Zentralnervensystem. Zentralbl. f. med. Wiss. 1882. Nr. 50.
355. Lapique, L., Variation de la composition chimique du cerveau suivant la grandeur de cet organe. Compt. rend. Soc. Biol. **50**, 856. 1898.
356. Lattes, L., Über den Einfluß, den das im Blute zirkulierende Fett auf die Giftwirkung des Chloroforms ausübt. Münch. med. Wochenschr. **57**, II., 2084. 1910.
357. Laurén, W., Über den Einfluß von Ätherdämpfen auf die Atmung von Keimlingen. Helsingfors 1891 (schwedisch); ref. in: Botan. Jahrb. **20**, 92. 1892.
358. Läwen, A., Vergleichende Untersuchungen über die örtliche Wirkung von Cocain etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **56**, 138. 1907.
359. Lepeschkin, W. W., Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Plasmamembran. Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. **29**, 247. 1911.
360. — Über die Einwirkung anästhesierender Stoffe auf die osmotischen Eigenschaften der Plasmamembran. Ebenda S. 349.
361. Lépine, R., Théorie mécanique de la paralysie hystérique, du somnambulisme, du sommeil naturel et de la distraction. Compt. rend. Soc. Biol. **47**, 85. 1895.
362. Lesieur, Ch., Nouvelles recherches sur la toxicité expérimentale des alcools alimentaires. Journ. de physiol. et de path. gén. 8, 427. 1906; Compt. rend. Soc. Biol. **60**, 471. 1906.
363. Lesser, E. J., Die Wärmeabgabe der Frösche in Luft und in sauerstofffreien Medien. Zeitschr. f. Biol. **51**. 287.
364. Über anoxybiotische Zersetzung des Glykogens. Ebenda **53**, 533.
365. — Das Verhalten des Glykogens der Frösche bei Anoxybiose und Restitution. Ebenda **56**, 467. 1911; **60**, 388. 1913.

366. Lewin, R., Über die Skopolamin-Chloralhydratnarkose. Zeitschr. exp. Path. u. Ther. 18, 61. 1916.
367. Lewis, W. C. M., An experimental examination of Gibbs's theory of surface-concentration etc. Philos. magazine 15, 499. 1908.
368. Lhoták, C. v. Lhota, Untersuchungen über die Veränderungen der Muskelfunktion in einer Kohlendioxydatmosphäre. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902. Suppl. 45.
369. Lillie, R. S., On the connection between changes of permeability and stimulation etc. Amer. Journ. of Physiol. 24, 14. 1909.
370. — Antagonism between salts and anaesthetics. I. Ebenda 29, 372. 1912.
371. — II. Ebenda 30, 1. 1912.
372. — III. Ebenda 31, 255. 1913.
373. — The role of membrans in cell-processes. Popul. science monthly 1913.
374. — The physico-chemical conditions of anesthetic action etc. Science N. S. 37, 764. 1913.
375. — The physico-chemical conditions of anesthetic action. Ebenda S. 959.
376. — The physiology of cell-division. V. Journ. exper. Zool. 15, 23. 1913.
377. — The action of various anaesthetics in suppressing cell-division in sea-urchin eggs. Journ. biol. Chem. 17, 121. 1914.
378. Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Diss. Bern 1909 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 7, 725. 1910.
379. Linossier, G., Influence comparée des principaux alcools de fermentation sur l'action des diastases. Compt. rend. Soc. Biol. 51, 887. 1899.
380. Lodholz, Über die Gültigkeit des „Alles- oder Nichts-Gesetzes" für die markhaltige Nervenfaser. Zeitschr. f. allg. Physiol. 15, 269. 1913.
381. Loeb, J., Chemische Konstitution und physiologische Wirksamkeit der Säuren. Biochem. Zeitschr. 15, 254. 1909.
382. — Chemische Konstitution und physiologische Wirksamkeit von Alkoholen und Säuren. II. Mitt. Ebenda 23, 93. 1910.
383. — Die Hemmung verschiedener Giftwirkungen auf das befruchtete Seeigelei durch Hemmung der Oxydationen in demselben. Ebenda 29, 80. 1910.
384. — Untersuchungen über Permeabilität und antagonistische Elektrolytwirkung nach einer neuen Methode. Ebenda 47, 127. 1912.
385. — und Wasteneys, H., Is narcosis due to asphyxiation? Journ. biol. Chem. 14, 517. 1913.
386. — — Narkose und Sauerstoffverbrauch. Biochem. Zeitschr. 56, 295. 1913.
387. Loeb, O., Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Arch. exp. Path. u. Pharm. 52, 459. 1905.
388. Loewe, S., Zur physikalischen Chemie der Lipoide. I. Beziehungen der Lipoide zu den Farbstoffen. Biochem. Zeitschr. 42, 150. 1912.
389. — II. Die Beziehungen der Lipoide zu anderen organischen Substanzen (Narkoticis, Hypnoticis u. a.). Ebenda S. 190.

390. Loewe, S., III. Diffusion in Lipoiden. Ebenda S. 205.
391. — IV. Die Eigenschaften von Lipoidlösungen in organischem Lösungsmittel. Ebenda S. 207.
392. — Über eine neue Gruppe von kolloiden Systemen, die Organosole der Lipoide. Zeitschr. f. Chem. u. Industr. d. Koll. 11, 179. 1912.
393. — Membran und Narkose. Biochem. Zeitschr. 57, 161. 1913.
394. Loewi, O., Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel. v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. 2. Berlin 1907. Kap. VI. Narkotika und Hypnotika.
395. — Über den Einfluß von Chloralhydrat auf den Erfolg der Vagusreizung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 70, 323. 1912.
396. Loewy, A. und von der Heide, R., Über die Aufnahme des Methylalkohols durch die Atmung. Biochem. Zeitschr. 65, 230. 1914. — Über die Aufnahme des Äthylalkohols durch die Atmung. Ebenda 86, 125. 1918. — Über die Giftwirkung von Methyl- und Äthylalkohol bei ihrer Einatmung. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 67.
397. Lorant, O., Über Grenzflächenspannungen an der Trennungsfläche zweier Lösungsmittel. Pflügers Arch. 157, 211. 1914.
398. Lucas, K., On the transference of the propagated disturbance from nerve to muscle etc. Journ. of Physiol. 48, 46. 1911/12.
399. — The process of excitation in nerve and muscle. (Croonian Lecture.) Proc. Roy. Soc. London (B) 85, 495. 1912.
400. — The effect of alcohol on the excitation, conduction and recovery processes in nerve. Journ. of Physiol. 46, 470. 1913.
s. auch Adrian (4).
401. Ludewig, H., Über die Beeinflussung der Chloroform- und Äthernarkose durch Skopolamin etc. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 23, 1913.
402. Lugaro, E., Sulle modificazioni morfologiche funzionali dei dendriti delle cellule nervose. Riv. di Patol. nerv. e mentale 3, 350. 1898; zit. nach British med. Journ. 1899. I. 92.
403. Lussana e Roli, Bull. d. Science med. di Bologna 1909. Ser. 8. Vol. 9; (zit. nach Baer und Meyerstein, 19).
404. Lüthi, E., Versuche über die intravenöse Narkose vermittels der Kombinationsmethode. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 18, 171. 1916.
405. Macallum, A. B., Oberflächenspannung und Lebenserscheinungen. Ergebn. d. Physiol. 11, 598. 1911.
406. Mach, E., Die Geschichte und die Wurzel des Satzes von der Erhaltung der Arbeit. Prag 1872, Neudruck Leipzig 1909.
407. — Die Mechanik in ihrer Entwicklung. 7. Aufl. Leipzig 1912.
408. — Die ökonomische Natur der physikalischen Forschung. Populär-wiss. Vorlesungen. 1. Aufl. Leipzig 1896. S. 203.
409. — Die Analyse der Empfindungen. 2. Aufl. Jena 1900.
410. — Die Prinzipien der Wärmelehre. 2. Aufl. Leipzig 1900.
411. — Erkenntnis und Irrtum. 1. Aufl. Leipzig 1905.
412. Madelung, W., Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62, 409. 1910.

413. Magnus, R., Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. IV. Mitt. Pflügers Arch. **103**, 525. 1904.
414. Mansfeld, G., Inanition und Narkose. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **15**, 467. 1905.
415. — Inanition und Narkose. Ebenda **17**, 343. 1907.
416. — Narkose nud Sauerstoffmangel. I. Mitt. Pflügers Arch. **129**, 69. 1909.
417. — II. Mitt. Die Wirkung der Sauerstoffentziehung auf den Ruhestrom der Froschhaut. Ebenda **131**, 457. 1910.
418. III. Mitt. (mit B. Farkas). Die Wirkung von Narkotika und O_2-Entziehung auf keimende Samen. Ebenda **143**, 175. 1912.
s. auch Hamburger (240).
419. — Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen. I. Mitt. Ebenda **161**, 444. 1915.
420. — und Fejes, L., Der chemische Verlauf der Chloralhydrat- und Alkoholvergiftung an normalen und hungernden Tieren. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **17**, 347. 1907.
421. — und Lipták, P., Die quantitative Änderung der Hirnlipoide während der extrauterinen Entwicklung. Pflügers Arch. **152**, 68. 1913.
422. — und Müller, Fr., Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. I. Mitt. Ebenda **143**, 157. 1912.
423. Marcet, Note sur l'action du chloroforme sur la sensitive, Mimosa pudica. Arch. d. sciences phys. et natur. **9**, 204. 1848. Genève.
424. Markowine, N., Recherches sur l'influence des anaesthésiques sur la respiration des plantes. Rev. gén. de Botan. **13**. 1901; (zit. nach Kegel, 314).
425. Marshall, C. R. and Heath, H. L., The pharmacology of the chlorhydrins etc. Journ. of Physiol. **22**, 38. 1897/98.
426. Mathews, A. P., The residual valence of anesthetics and its importance in anesthesia etc. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 433. 1914.
427. Mc Clendon, J. F., The action of anesthetics in preventing increase of cell permeability. Amer. Journ. of Physiol. **38**. 1915.
428. Meltzer, S. J. und Auer, J., Über die Beziehungen des Calciums zu den Hemmungswirkungen des Magnesiums bei Tieren. Zentralbl. f. Physiol. **21**, 788. 1908.
429. — — The antagonistic action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium. Amer. Journ. of Physiol. **21**, 400. 1908.
430. — and Gates, F. L., Über die kombinierte Wirkung von Oxalaten und Magnesiumsalzen etc. Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1169. 1914.
431. Meyer, H. H., Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. Mitt. Welche Eigenschaft der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**, 109. 1899.
s. auch Baum (37).
432. — 3. Mitt. Der Einfluß wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narkotika. Ebenda **46**, 338. 1901.
433. — Über die Beziehung zwischen den Lipoiden und pharmakologischer Wirkung. Münch. med. Wochenschr. **56**, 1577. 1909.
434. — und Gottlieb, R., Experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. 1914.

435. Meyerhof, O., Über Wärmetönung chemischer Prozesse in lebenden Zellen. Pflügers Arch. **146**, 159. 1912.
436. — Über scheinbare Atmung abgetöteter Zellen durch Farbstoffreduktion. Ebenda **149**, 250. 1912.
437. — Über den Energiewechsel von Bakterien. Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. Abt. B. 1912. 1. Abhandl.
438. — Über Hemmung von Fermentreaktionen durch indifferente Narkotika. Pflügers Arch. **157**, 251. 1914.
439. — Über Hemmung der Wasserstoffsuperoxydzersetzung des kolloidalen Platins durch indifferente Narkotika. Ebenda S. 307.
440. — Bemerkung zu der Arbeit von G. H. Chapman (122): The influence etc. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **2**, 394. 1915.
441. — Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. II. Beeinflussung der Atmung des Nitratbildners durch chemische Substanzen. Pflügers Arch. **165**, 229. 1916.
442. — III. Die Atmung des Nitritbildners und ihre Beeinflussung durch chemische Substanzen. Ebenda **166**, 240. 1917.
443. — Untersuchungen zur Atmung gelöteter Zellen. I. Mitt. Die Wirkung des Methylenblaus etc. Pflügers Arch. **169**, 87. 1917.
444. — II. Mitt. Der Oxydationsvorgang in gelöteter Hefe u. Hefeextrakt. Ebenda **170**, 367. 1918.
445. — III. Mitt. Die Atmungserregung in gewaschener Acetonhefe etc. Ebenda **170**, 428. 1918.
446. — Notiz über Eiweißfällungen durch Narkotika. Biochem. Zeitschr. **86**, 325. 1918.
447. — Zur Kinetik der zellfreien Gärung. Zeitschr. physiol. Chem. **102**, 217. 1918.
448. Mirande, M., Influence exercée par certaines vapeurs sur la cyanogènese végétale etc. Compt. rend. Acad. **149**. 140. 1909.
449. Moldovan, J., Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins. Biochem. Zeitschr. **47**, 421. 1912.
450. — und Weinfurter, F., Narkose und Sauerstoffatmung. Pflügers Arch. **157**, 571. 1914.
451. Mommsen, J., Beitrag zur Kenntnis von den Erregbarkeitsveränderungen der Nerven etc. Virchows Arch. f. path. Anat. **88**, 243. 1881.
452. Montuori, A., Die Regelung des Sauerstoffverbrauches in bezug auf die äußere Temperatur bei Seetieren. Zentralbl. f. Physiol. **20**, Nr. 8. 1905.
453. — La regolazione del consumo di ossigeno negli animali marini. Gazzetta internat. di Med. **9**. August 1906.
454. — Asfissia e Narcosi. Zeitschr. f. allg. Physiol. **17**, 18. 1915.
455. Moore, B. and Roaf, E., On certain physical and chemical properties of solutions of chloroform etc. Prelimin. Commun. Proc. Roy. Soc. London (B) **73**, 382. 1904.
456. — — Sec. Commun. Ebenda **77**, 86. 1906.
457. Moral, H., Über die Wirkung von Narcoticis auf den Froschnerven unter dem Einfluß von Temperaturänderungen. Pflügers Arch. **171**, 469. 1918.

458. Morgen, H., Über Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Inaug.-Diss. Halle 1888 u. Bernsteins Untersuch. a. d. physiol. Inst. Halle. 2. Heft 1890. 137.
459. Morita, S., Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen. III. Mitt. Arch. exp. Path. u. Pharm. 78, 218. 1915.
460. — IV. Mitt. Ebenda S. 223.
461. Mosso, U., Über die physiologische Wirkung des Cocains. Arch. exp. Path. u. Pharm. 23, 153. 1887.
462. Nagai, H., Erstickung und Narkose des Flimmerepithels. Zeitschr. f. allg. Physiol. 5, 34. 1905.
463. — Der Einfluß verschiedener Narkotika, Gase und Salze auf die Schwimmgeschwindigkeit von Paramäcium. Ebenda 6, 195. 1907.
464. Nebelthau, E., Über die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide etc. Arch. exp. Path. u. Pharm. 36, 451. 1895.
465. Neilson, C. H. and Terry, O. P., The effect of hypnotics and antipyretics on the rate of catalysis of hydrogen dioxide by kidney extract. Amer. Journ. of Physiol. 14, 248. 1905.
466. Nerking, J., Narkose und Lecithin. Münch. med. Wochenschr. 1909. II. S. 1475.
467. Nicloux, M., Sur l'anesthésie chloroformique: Dosage du chloroforme dans le sang etc. Compt. rend. Soc. Biol. 60, 144. 1906.
468. — Sur l'anesthésie chloroformique etc. Ebenda S. 147.
469. — Sur la quantité de chloroforme dans les tissus etc. Ebenda S. 206.
470. — Teneur respective en chloroforme des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie. Ebenda S. 248.
471. — Passage du chloroforme de la mère au foetus. Ebenda S. 373.
472. — Sur le passage du chloroforme dans le lait etc. Ebenda S. 720.
473. — Élimination de l'éther contenu dans le sang après l'anesthésie, pendant la période de retour. Ebenda 62, 8. 1907.
474. — Teneur respective en éther des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie. Ebenda S. 160.
475. — Sur l'anesthésie par l'éther etc. Compt. rend. Acad. 144, 341. 1907.
s. auch Camus (119) und Frison (186, 187).
476. Noll, A., Über Erregbarkeit und Leitungsvermögen des motorischen Nerven unter dem Einfluß von Giften und Kälte. Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 57. 1904.
477. Nothmann-Zuckerkandl, H., Die Wirkung der Narkotika auf die Protoplasmaströmung. Biochem. Zeitschr. 45, 412. 1912.
478. — Über den Einfluß von Neutralsalzen und einigen Nichtelektrolyten auf die Giftwirkung von Alkoholen auf Pflanzenzellen. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 2, 18. 1915.
479. Oppermann, F., Experimentelle Studien über den Kohlenhydratstoffwechsel in der Narkose. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 47/48. 590. 1913.
480. Osterhout, W. J. V., The permeability of protoplasm to ions and the theory of antagonism. Science 35, 112. 1912.
481. — The effect of anesthetics upon permeability. Science 37, 111 1913.

482. **Overton, E.**, Über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzelle. Vierteljahrsschr. d. naturf. Gesellsch. Zürich **40**, 159. 1895.
483. — Über die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxikologie und Pharmakologie. Ebenda **41**, 383. 1896.
484. — Studien über die Narkose. Jena 1901.
485. — Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. I. Über die osmotischen Eigenschaften der Muskeln. Pflügers Arch. **92**, 115. 1902.
486. **Palladin, W.** und **Stanewitsch, E.**, Die Abhängigkeit der Pflanzenatmung von den Lipoiden. Biochem. Zeitschr. **26**, 351. 1910.
487. **Pauly** et **Bonne**, Étude sur un cas d'intoxication aigue par l'absinthe. Lyon médicale **85**, 431. 1897.
488. **Pawel, E.**, Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels während der Narkose. Biochem. Zeitschr. **60**, 352. 1914.
489. **Pereles, H.** und **Sachs, M.**, Über die Wirkung von Äther, Chloroform und Alkohol auf das Leitungsvermögen etc. Pflügers Arch. **52**, 526. 1892.
490. **Pflüger, E.**, Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflügers Arch. **10**, 251. 1875.
491. **Picaud**, Sur la toxicité des alcools. Compt. rend. Acad. **124**, 829. 1897.
492. **Piotrowski, G.**, Über die Trennung der Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893. 205.
493. **Pohl, J.**, Über Aufnahme und Verteilung des Chloroforms im tierischen Organismus. Arch. exp. Path. u. Pharm. **28**, 239. 1891.
494. — Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. Ebenda **31**, 281. 1893.
495. **Popielski, L.**, Über Veränderungen der Leitungsfähigkeit und Erregbarkeit der Nerven unter dem Einfluß von Cocain. Zentralbl. f. Physiol. **10**, 251. 1896.
496. **Přibram, E.**, Über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen. Wien. klin. Wochenschr. **21**, Nr. 30. 1908.
497. — Zur Frage der Cocainhämolyse. Pflügers Arch. **137**, 350. 1911. s. auch **Goldschmidt** (221).
498. **Puriewitsch, K.**, Über die selbsttätige Entleerung der Reservestoffbehälter. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. **14**, 207. 1896.
499. **Querton, L.**, Le sommeil hibernal et les modifications des neurones cérébraux. Trav. Lab. Inst. Solvay **2**, Heft 2. 1898.
500. — Contribution à l'étude du mode de production de l'électricité dans les êtres vivants. Ebenda **5**, 81. 1902.
501. **Rabe, F.**, Über die Austrocknungsfähigkeit gekeimter Samen und Sporen. Flora, **95**, 253. 1905.
502. **Rabl-Rückhard**, Sind die Ganglienzellen amöboid? Neurol. Zentralblatt **9**, 199. 1890.
503. **Rabuteau**, De quelques propriétés nouvelles ou peu connues de l'alcool etc. Union médicale, 3. Sér. **10**, 165. 1870.

504. Radzikowski, C., Neue Versuche über den Aktionsstrom in unerregbaren Nerven. Pflügers Arch. **84**, 57. 1901.
505. — Aktionsstrom ohne Aktion. Zentralbl. f. Physiol. **15**, 273. 1901.
506. Raether, M., Über die Einwirkung verschiedener einwertiger Alkohole auf sensible Nerven und Nervenendigungen. Inaug.-Diss. Tübingen 1905.
507. Rajewsky, A., Über die Wirkung des Chloralhydrats. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1870. 225.
508. Ramon y Cajal, S., Einige Hypothesen über den anatomischen Mechanismus der Ideenbildung, der Assoziation und der Aufmerksamkeit. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895. 367.
509. Ranke, H., Studien zur Wirkung des Chloroforms, Äthers und Amylens. Zentralbl. f. med. Wiss. 1867. 209.
510. — Zur Wirkungsweise der Anästhetika. Ebenda 1877, 609.
511. Rappoport, Ch., Über die Opium-Urethankombination. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **9**, 39. 1911.
512. Raske, K., Zur chemischen Kenntnis des Embryo. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 336. 1885/86.
513. Regnard, P., Expression graphique de la fermentation etc. Compt. rend. Soc. Biol. **41**, 171. 1889.
514. Reicher, K., Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 235. 1908.
515. Richardson, B. W., Physiological research on alcohols. Medical Times and Gazette 1869, II. 703.
516. Richet, Ch., Note sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. Compt. rend. Soc. Biol. **54**, 775. 1893.
517. Richter, O., Narkose im Pflanzenreich. Med. Klin. **3**, 264. 1907, I.
518. — Über Anthokyanbildung in ihrer Abhängigkeit von äußeren Faktoren. Ebenda S. 1015.
519. Rippel, A., Bemerkungen über die vermeintliche Widerstandsfähigkeit des trockenen pflanzlichen Protoplasmas etc. Biolog. Ztbl. **37**, 477. 1917.
520. Ritschel, W. und Stange, O., Bestimmung der narkotisierenden Chloroform- und Ätherkonzentrationen in der Einatmungsluft des Kaninchens. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **23**, 191. 1913.
521. Rohde, E., Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **54**, 104. 1906.
522. — und Ogawa, S., Gaswechsel und Tätigkeit des Herzens unter dem Einfluß von Giften und Nervenreizung. Ebenda **69**, 200. 1912.
523. Rona, P. und Tóth, K. v., Über die Adsorption des Traubenzuckers. II. Biochem. Zeitschr. **64**, 288. 1914.
524. Rosenfeld, M., Über die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**, 52. 1896.
525. Rossi, E., Über die Beziehungen der Muskelstarre zur Eiweißgerinnung und zur chemischen Muskelreizung. I. Mitt. Zeitschr. f. Biol. **54**, 292. 1910.

526. Rothert, W., Über die Wirkung des Äthers und Chloroforms auf die Reizbewegungen der Mikroorganismen. Jahrb. f. wiss. Bot. **39**, 1. 1904.
527. Ruhland, W., Beiträge zur Kenntnis der Permeabilität der Plasmahaut. Jahrb. f. wiss. Bot. **46**, 1. 1909.
528. — Studien über die Aufnahme von Kolloiden durch die pflanzliche Plasmahaut. Ebenda **51**, 376. 1912.
529. — Weitere Beiträge zur Kolloidchemie und physikalischen Chemie der Zelle. Ebenda **54**, 391. 1914.
530. Ruttgers, P., Über selektive Wirkung von Giften etc. Zeitschr. f. Biol. **67**, 1. 1916.
531. Salkowski, E., Über die antiseptische Wirkung des Chloroformwassers. Deutsche med. Wochenschr. **14**, 309. 1888.
532. — Über fermentative Prozesse in den Geweben. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890. 554.
533. — Über die Einwirkung des Chloroforms auf gelöste Fermente. Fortschritte d. Med. **9**, 190. 1891.
534. — Über die eiweißfällende Wirkung des Chloroforms. Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 329. 1900.
535. Salzmann, M., Aufhebung der narkotischen Wirkung der Stoffe der Alkoholgruppe bei gleichzeitiger Aufnahme von Fett etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **70**, 233. 1912.
536. Santesson, C. G., Vergleichende Studien über die Lokalwirkung von Cocain und Stovain auf peripherische Nervenstämme. Festschr. f. Hammarsten, XV. Upsala Läkarefören. Förhandl. N. F. **11**. Suppl. 1906.
537. — Über die Wirkung von Cocain und Stovain auf die Nervenfaser. Skandin. Arch. f. Physiol. **21**, 35. 1909.
538. Saradschian, A., Über die gegenseitige pharmakologische Beeinflussung zweier Narkotika der Fettreihe bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 8, 536. 1911.
539. Scheffer, J. C. Th., Studien über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**, 24. 1900.
540. Schleich, C. L., Schmerzlose Operationen. 4. Aufl. Berlin 1899.
541. Schmid, B., Über die Einwirkung von Chloroformdämpfen auf ruhende Samen. Ber. d. bot. Ges. **19**, 71. 1901.
542. Schmiedeberg, O., Grundriß der Arzneimittellehre. 3. Aufl. Leipzig 1895.
543. Schneegans, A. und Mering, J. v., Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung. Therapeut. Monatshefte **6**, 327. 1892.
544. Schöndorff, B. und Victorow, C., Über den Einfluß des Alkohols auf hydrolysierende Enzyme. Pflügers Arch. **116**, 495. 1907.
545. Schreiner, W., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der fraktionierten Dosierung etc. Inaug.-Diss. Stuttgart 1912.
546. Schroeder, H., Über die selektiv permeable Hülle des Weizenkornes. Flora **102**, 186. 1911.
547. Schryver, S. B., Investigations dealing with the phenomena of „clot" formations. Part II. Proc. Roy. Soc. London (B) **87**, 366. 1914.

548. Schubert, W., Über die Resistenz exsiccatortrockener pflanzlicher Organismen gegen Alkohol u. Chloroform bei höheren Temperaturen. Flora **100**, 68. 1910.
549. Schulinus, H., Über die Verteilung des Weingeistes im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Dorpat 1865 (zit. nach Archangelski, 15).
550. Schulz, H., Über einige Wirkungen des salzsauren Oxaläthylin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **13**, 304. 1881.
551. — Rudolf Arndt und das Biologische Grundgesetz. Greifswald 1918.
552. — und Mayer, J. N., Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Oxalbasen auf den Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **16**, 256. 1883.
553. Schwalb, H., Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakologie der Terpenreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **70**, 71. 1912.
554. Schwenker, G., Über Dauerverkürzung quergestreifter Muskeln, hervorgerufen durch chemische Substanzen. Pflügers Arch. **157**, 371. 1914.
555. Schwinning, G., Über die Sättigung des Tierkörpers mit Äther während der Narkose. Inaug.-Diss. Gießen 1904.
556. Sherrington, C. S. and Sowton, S. C. M., On the dosage of the mammalian heart by chloroform. Thompson Yates and Johnston Report **5**, I, 81. 1903; (zit. nach Storm van Leeuwen, 569).
557. — — On the dosage etc. Part. II. British med. Journ. 1904. II. 162.
558. Shull, A., Semipermeability of seed coats. Botan. Gazette **56**, 169. 1913.
559. Siwertzeff, Vergleichende Lecithinbestimmungen bei menschlichen Föten und kleinen Kindern. Diss. Petersburg 1903; (zit. nach Handb. d. Biochem. II, 2. Hälfte. S. 292).
560. Somogyi, R., Über Adsorption von Narkoticis an Gelen. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **2**, 412. 1916.
561. Spenzer, J. G., Über den Grad der Äthernarkose im Verhältnis zur Menge des eingeatmeten Ätherdampfes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**, 407. 1894.
562. Spiro, K., Die Fällung von Kolloiden. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 300. 1904.
563. Stange, O., Über die Kombination von Morphin mit Chloroform, bzw. Äther etc. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **23**. 1913.
564. Stefanowska, M., Les appendices terminaux des dendrites cérébraux etc. Trav. Lab. Inst. Solvay **1**, Heft 3. 1897.
565. — Localisation des altérations cérébrales produites par l'éther. Ebenda **3**, Heft 3. 25. 1900.
566. — Sur le mode de formation des varicosités dans les prolongements des cellules nerveuses. Ebenda S. 83.
567. — Modifications microscopiques du protoplasme vivant, dans l'anesthésie. Compt. rend. soc. biol. **54**, 545. 1902. (Ausführlich in: Déshydratation du protoplasme vivant par l'éther, le chloroforme et l'alcool. Ann. de la soc. belge de microscopie **27**.)
568. Stenberg, S., Einige Beiträge zur Beleuchtung der Frage über den Einfluß, den die Verunreinigungen des Branntweins auf dessen physiologische Wirkungen haben. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **10**, 356. 1879.

569. Storm van Leeuwen, W., Quantitative pharmakologische Untersuchungen etc. I. Mitt. Wirkung von Chloroform, Strychnin und Coffein. Pflügers Arch. **154**, 307. 1913.
570. — II. Mitt. Chloroformgehalt des Blutes während der Narkoselaufbewegungen der Katze. Ebenda **159**, 291. 1914.
571. — III. Mitt. Wirkung von Äther. Ebenda **165**, 84. 1916.
572. — IV. Mitt. Vergleich der Wirkung von Äther und Chloroform etc. Ebenda S. 594.
573. — Über den Synergismus von Arzneimitteln. I. Mitt. Ebenda **166**, 65. 1916.
574. — und van der Made, M., Über den Einfluß der Temperatur auf die Reflexfunktionen etc. Ebenda **165**, 37. 1916.
575. Straub, W., Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. **41**, 419. 1912.
576. — Über Narkophin, ein rationelles Opiumpräparat. Münch. med. Wochenschr. **59**, 1542. 1912.
577. Symes, W. L. and Veley, V. H., The effect of some local anaesthetics on nerve. Proc. Roy. Soc. London (B) **83**, 421. 1911.
578. Szpilmann, J. und Luchsinger, B., Zur Beziehung von Leitungs- und Erregungsvermögen der Nervenfasern. Pflügers Arch. **24**, 347. 1881.
579. Szücs, J. und Kisch, B., Über die kombinierte Wirkung von fluoreszierenden Stoffen und Alkohol. Zeitschr. f. Biol. **58**, 558. 1912.
580. Takahashi, M., Quantitative experimentell-therapeutische Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium. Pflügers Arch. **159**, 327. 1914.
581. Tappeiner, H. v., Die photodynamische Erscheinung. Ergebn. d. Physiol. **8**, 698. 1909.
582. Tashiro, S., Carbon dioxide production from nerve fibres when resting and when stimulated etc. Amer. Journ. Physiol. **32**, 107. 1913.
583. — and Adams, H. S., Studies on narcosis. I. Effect of ethyl methane and chloralhydrate etc. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 450. 1914.
584. Téodorescu, E. C. et Coupin, H., Influence des anesthésiques sur la formation de la chlorophylle. Compt. rend. Acad. **127**, 884. 1898.
585. Thunberg, T., Studien über die Beeinflussung des Gasaustausches des überlebenden Froschmuskels durch verschiedene Stoffe. 5. Mitt. Skandin. Arch. f. Physiol. **24**, 62. 1910.
586. Tirala, L., Die physiologischen Vorgänge in der Netzhaut und ihre Deutung auf Grund neuer Methoden. Arch. f. [An. u.] Physiol. 1917, 121.
587. Tissot, J., Recherches sur l'excitabilité des muscles rigides. Arch. de Physiol. norm. et path., 5. Sér., **6**, 860. 1894.
588. — Étude des conditions qui régissent la pénétration du chloroforme jusqu'au sein des éléments anatomiques pendant l'anesthésie. 1. mémoire. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 8, 417. 1906 (auch Compt. rend. Soc. Biol. **60**, 195, 198, 200, 203. 1906).
589. — 2. mémoire. Ebenda 8, 442. 1906.

590. Traube, J., Über die Kapillaritätskonstanten organischer Stoffe in wäßrigen Lösungen. Liebigs Ann. d. Chem. **265**, 27. 1891.
591. — Über die Bedeutung der Oberflächenspannung im Organismus. Verhandl. d. deutsch. physik. Gesellsch. **6**, 326. 1904.
592. — Theorie der Osmose und Narkose. Pflügers Arch. **105**, 541. 1904.
593. — Die osmotische Kraft. Ebenda **123**, 419. 1908.
594. — Über die Wirkung lipoidlöslicher Stoffe auf rote Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. **10**, 371. 1908.
595. — Die Theorie des Haftdrucks (Oberflächendrucks) und ihre Bedeutung für die Physiologie. Pflügers Arch. **132**, 511. 1910.
596. — Die Theorie des Haftdrucks (Oberflächendrucks). V. Ebenda **140**, 109. 1911.
597. — Theorie des Haftdrucks und Lipoidtheorie. Biochem. Zeitschr. **54**, 305. 1913.
598. — Über Narkose. Bemerkungen zu den Arbeiten der Herren Vernon und Winterstein. Ebenda S. 316.
599. — Theorie der Narkose. Pflügers Arch. **153**, 276. 1913.
600. — Über Katalyse. Ebenda S. 309.
601. — Über den Einfluß der Reibung und Oberflächenspannung bei biologischen Vorgängen. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 275. 1914.
602. — Theorie der Narkose. Pflügers Arch. **160**, 501. 1915.
603. — Das Wesen der Narkose. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 14.
604. — Zur Theorie der Narkose. Pflügers Arch. **161**, 530. 1915.
605. — und Köhler, F., Über die Bildungs- und Lösungsgeschwindigkeit sowie Quellung von Gelen. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **2**, 42. 1915.
606. — und Onodera, N., Über den Kolloidalzustand von Alkaloiden etc. Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 35. 1914.
607. — — Über Synergismus und Antagonismus von Arzneimitteln und Giften. Ebenda S. 133.
608. Treyer, A., De l'action de quelques substances antiseptiques sur les ferments solubles. Arch. de Physiol. norm. et path., 5. Sér., **10**, 672. 1898.
609. Unger, R., Untersuchungen über den Einfluß von anorganischen Lösungen auf die Oxydationsprozesse etc. Biochem. Zeitschr. **61**, 103. 1914.
610. — Über physikalisch-chemische Eigenschaften des isolierten Froschrückenmarks und seiner Gefäßhaut. Ebenda **80**, 364, 1917.
611. — Über den Einfluß der Temperatur auf Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität der Narkotika. Ebenda **89**, 238. 1918.
612. Usui, R., Über Messung von Gewebsoxydationen in vitro (Leber, Zentralnervensysstem). Pflügers Arch. **147**, 100. 1912.
613. — Über die Bindung von Thymol in roten Blutzellen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**, 175. 1912.
614. Vandevelde, A. J. J., Über die Anwendung von biologischen Methoden zur Analyse von Nahrungsstoffen. Biochem. Zeitschr. **1**, 1. 1906.

615. Veley, V. H., An examination of the physical and physiological properties of tetrachlorethane and trichlorethylene. Proc. Roy, Soc. London (B) **82**, 217. 1910.
616. — and Waller, A. D., The rate of action of drugs on muscle as a function of temperature. Journ. of Physiol. **39**, 1909/10. Proc. physiol. soc. XXXVI.
617. — — Observations on the rate of action of drugs (Alkohol, Chloroform, Quinine, Aconitine) upon muscle as a function of temperature. Proc. Roy. Soc. London (B) **82**, 205. 1910.
618. Vernon, H. M., The mode of union of certain poisons with cardiac muscle. Journ. of Physiol. **41**, 194. 1910/11.
619. — The action of homologous alcohols and aldehydes on the tortoise heart. Ebenda **43**, 325. 1911/12.
620. — The relation between oxidase and tissue respiration. Ebenda **44**, 150. 1912.
621. — The function of lipoids in tissue respiration and in the activity of oxidases. Ebenda **45**, 197. 1912.
622. — Die Abhängigkeit der Oxydasewirkung von Lipoiden. Biochem. Zeitschr. **47**, 374. 1912.
623. — Die Rolle der Oberflächenspannung und der Lipoide für die lebenden Zellen. Ebenda **51**, 1. 1913.
624. — The changes in the reaction of growing organisms to narcotics. Journ. of Physiol. **47**, 15. 1913.
625. — Die Abhängigkeit der Oxydasewirkung von Lipoiden. II. Biochem. Zeitschr. **60**, 202. 1914.
626. Verworn, M., Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900. Suppl. S. 152.
627. — Das Neuron in Anatomie und Physiologie. Jena 1900.
628. — Die Biogenhypothese. Jena 1903.
629. — Allgemeine Physiologie. 4. Aufl. Jena 1903.
630. — Über Narkose. Deutsche med. Wochenschr. **35**, 1593. 1909.
631. — Narkose. Jena 1912.
632. — Kausale und konditionale Weltanschauung. Jena 1912.
633. — Erregung und Lähmung. Jena 1914.
634. Verzár, F., Über die Wirkung von Methyl- und Äthylalkohol auf die Muskelfaser. Pflügers Arch. **128**, 398. 1909.
635. Vészi, J., Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des markhaltigen Nerven etc. Zeitschr. f. allg. Physiol. **13**, 321. 1912.
636. — Die physikalisch-chemische Theorie der Narkose. Pflügers Arch. **170**, 313. 1918.
637. Viale, G., Ricerche fisico-chimiche su la fisiologia della narcosi. Arch. di Fisiologia **11**, 535. 1913.
638. Vouk, V., Untersuchungen über die Bewegung der Plasmodien. II. Teil. Denkschriften d. k. Akad. d. Wiss. Wien 88, 653. 1913; math.-naturwiss. Kl.
639. Walbaum, L. E., Die Einwirkung verschiedener Alkohole auf Antigene und ähnliche Körper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **7**, 544. 1910.

640. Waller, A. D., The effect of CO_2 upon nerve and the production of CO_2 by nerve. Journ. of physiol. **19**, 1896, Proc. physiol. soc. I.
641. — Observations on isolated nerve etc. Philos. Transact. (B) **188**, 1. 1897. (Abstract: Proc. Roy. Soc. London **59**, 308. 1896.)
642. — Die Wirkung der Kohlensäure auf die negative Schwankung des Nervenstroms. Zentralbl. f. Physiol. **12**, 745. 1899.
643. — The comparative power of alcohol, ether, and chloroform as measured by their action upon isolated muscle. Proc. Roy. Soc. London (B) **81**, 545. 1909.
644. — and Sowton, S. C. M., Action of carbonic dioxide on voluntary and on cardiac muscle. Journ. of Physiol. **20**, 1896; Proc. physiol. soc. XVI.
s. auch Farmer (172). Kemp (317) und Veley (616).
645. Warburg, O., Über die Oxydationen in lebenden Zellen nach Versuchen am Seeigelei. Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 305. 1910.
646. — Über Beeinflussung der Oxydationen in lebenden Zellen nach Versuchen an roten Blutkörperchen. Ebenda **69**, 452. 1910.
647. — Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. Ebenda **70**, 413. 1910.
648. — Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. II. Mitt. Eine Beziehung zur Konstitution. Ebenda **71**, 479. 1911.
649. — Beziehungen zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung. Verhandl. d. 28. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. 553.
650. — Untersuchungen über die Oxydationsprozesse in Zellen. Münch. med. Wochenschr. 58, 289. 1911.
651. — Untersuchungen etc. II. Ebenda **59**, 2550. 1912.
652. — Über Hemmung der Blausäurewirkung in lebenden Zellen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 331. 1911/12.
653. — Über sauerstoffatmende Körnchen aus Leberzellen etc. Pflügers Arch. **154**, 599. 1913.
654. — Über Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle etc. Ebenda **155**, 547. 1914.
655. — Über die Empfindlichkeit der Sauerstoffatmung gegenüber indifferenten Narkotika. Ebenda **158**, 19. 1914.
656. — Über die Rolle des Eisens in der Atmung des Seeigeleies etc. Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**, 231. 1914.
657. — Beiträge zur Physiologie der Zelle etc. Ergebn. d. Physiol. **14**, 253. 1914.
658. — und Wiesel, R., Über die Wirkung von Substanzen homologer Reihen auf Lebensvorgänge. Pflügers Arch. **144**, 465. 1912.
659. Weber, F., Über ein neues Verfahren, Pflanzen zu treiben. Acetylenmethode. Vorgelegt von Molisch in Anz. d. k. Wien. Akad. d. Wiss. 1916. Nr. 1.
660. Wedensky, N. E., Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. Pflügers Arch. **82**, 134. 1900.
661. — Die Erregung, Hemmung und Narkose. Ebenda **100**, 1. 1903.
662. Weil, R. and Frank, R., On the evidence of the Golgi methods for the theory of neuron retraction. Arch. of neurol. and psychopath. **2**, 567. 1899.

663. Weinland, E., Über Kohlehydratzersetzung ohne Sauerstoffaufnahme bei Ascaris etc. Zeitschr. f. Biol. **42**, 55. 1901.
664. Werigo, B., Zur Frage über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven (mit Rajmist). Pflügers Arch. **76**, 552. 1899.
665. Whitney, D. D., The relative toxicity of methyl and ethyl alcohols etc. Amer. Journ. of Physiol. **30**, 463. 1912.
666. Wieler, A., Das Bluten der Pflanzen. Cohns Beiträge z. Biol. d. Pflanzen **6**, 1. 1893.
667. Wilhelm, L., Einige Untersuchungen über schlafmachende Mittel. Inaug.-Diss. Bonn 1876.
668. Wilmans, C., Die direkte Erregung der Atemcentra durch den Weingeist. Pflügers Arch. **66**, 167. 1897.
669. Winterstein, H., Über die Wirkung der Kohlensäure auf das Zentralnervensystem. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 900. Suppl. S. 177.
670. — Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allg. Physiol. **1**, 19. 1902.
671. — Über die Wirkung der Wärme etc. Ebenda S. 129.
672. — Über die Kohlensäuredyspnoe. Ebenda **3**, 359. 1903.
673. — Wärmelähmung und Narkose. Ebenda **5**, 323. 1905.
674. — Über den Mechanismus der Gewebsatmung. Ebenda **6**, 315. 1907.
675. — Der respiratorische Gaswechsel des isolierten Froschrückenmarks. Zentralbl. f. Physiol. **21**, 869. 1908.
676. — Beiträge zur Kenntnis der Fischatmung. Pflügers Arch. **125**, 73. 1908.
677. — Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Ebenda **138**, 167. 1911.
678. — Die physikalisch-chemischen Erscheinungen der Atmung. Handb. d. vergleich. Physiol. **1**, 1. Hälfte.
679. — Beiträge zur Kenntnis der Narkose. I. Kritische Übersicht über die Beziehungen zwischen Narkose und Sauerstoffatmung. Biochem. Zeitschr. **51**, 143. 1913.
680. — II. Der Einfluß der Narkose auf den Gaswechsel des Froschrückenmarks. Ebenda **61**, 81. 1914.
681. — III. Narkose und Erstickung. Ebenda **70**, 130. 1915.
682. — IV. Narkose und Permeabilität. Ebenda **75**, 71. 1916.
683. — Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. Ebenda **70**, 45. 1915.
684. — Zur Theorie der Narkose. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 12.
685. — Die Untersuchung der osmotischen und kolloidalen Eigenschaften der Gewebe. Wien. med. Wochenschr. 1916. Nr. 14.
686. — Über osmotische und kolloidale Eigenschaften des Muskels. Biochem. Zeitschr. **75**, 48. 1916.
687. — Kausalität und Vitalismus vom Standpunkt der Denkökonomie. Wiesbaden 1919; (Anatom. Hefte **171/173**, 679).
s. auch Hirschberg (271, 272).
688. Wirgin, G., Vergleichende Untersuchung über die keimtötenden und die entwicklungshemmenden Wirkungen von Alkoholen etc. Zeitschr. f. Hyg. **46**, 149. 1904.
689. Witkowski, L., Über die Morphiumwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **8**, 247. 1877.

690. Woker, G., Theoretisches über die Mischnarkose. Zeitschr. f. allg. Physiol. 15, 49. 1913.
691. — Zur Theorie und Praxis der Colpidien-Mischnarkose. Ebenda 17, 28. 1915.
692. — und Weyland, H., Untersuchungen über die Mischnarkose der freibeweglichen Zelle. Ebenda 16, 265. 1914.
693. Wood and Hoyt, A research upon the action of alcool upon the circulation. Mem. Nat. Acad. of Sciences Washington 10. 1905; (zit. nach Dold, 153).
694. Wright, H., The action of ether and chloroform on the neurons of rabbits and dogs. Journ. of Physiol. 26, 30. 1901.
695. — The action of ether and chloroform on the cerebral and spinal neurons of dogs. Suppl. paper. Ebenda S. 362.
696. Yabe, K., Bullet. College Agric. Tokio 3, 221. 1897; (zit. nach Czapek, 141. S. 17).
697. Zaleski, W., Zur Frage über die Wirkung von Reizen auf die Atmung der Pflanzen (russisch); ref. Botan. Zentralbl. 95, 251. 1904.
698. Zeelen, V., Über die Wirkung kombinierter Opiumalkaloide. Inaug.-Diss. Bern 1911 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 8, 586. 1911.
699. Zehl, B., Die Beeinflussung der Giftwirkung durch die Temperatur etc. Zeitschr. f. allg. Physiol. 8, 1908. 140.
700. Zenneck, G., Über die chemische Reizung nervenhaltiger und nervenloser (curarisierter) Skelettmuskeln. Pflügers Arch. 76, 21. 1899.
701. Zorn, L., Kombination der Lokalanästhetika. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 12. 1913.
702. Zwaardemaker, H., Die Physiologie des Geruchs. Leipzig 1895.

Sachregister.

